Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4B

Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger Tumorlast

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 18
Abkürzungsverzeichnis 37
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 41
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 42
4.2 Methodik 63
4.2.1 Fragestellung 63
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 66
4.2.3 Informationsbeschaffung 70
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 70
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 71
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA 73
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 74
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 75
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 78
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 78
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 79
4.2.5.3 Meta-Analysen 102
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 105
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 107
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 112
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 114
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 114
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 117
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 120
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 122
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 125
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 177
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT 177
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT 187

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 331
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT ... 373
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 517
4.3.1.3.2.1 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 525
4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 531
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 612
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 619
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 619
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 619
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 619
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 620
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 620
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 623
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 623
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 623
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 623
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 623
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 624
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 625
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 626
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 626
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 626
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 626
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 627
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 627
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 627
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 628
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 628
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 629
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 629
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 633
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 686
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 687
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 687
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 687
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 687
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 687
4.6 Referenzliste ... 689
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 699

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 705
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 707
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 708
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 788
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 848
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ... 930
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ ... 938
Anhang 4-I : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ ... 943
Anhang 4-J : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ ... 946
Anhang 4-K : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ ... 947
Anhang 4-L : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ ... 952
Anhang 4-M : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ ... 960
Anhang 4-N : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ ... 963
Anhang 4-O : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schmerz“ ... 964
Anhang 4-P : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ ... 979
Anhang 4-Q : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ ... 980
Anhang 4-R : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ... 986
Anhang 4-S : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtansprechen“ ... 992
Anhang 4-T : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ ... 993
Anhang 4-U : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ ... 1093
Anhang 4-V : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ ... 1155
Anhang 4-W : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ ... 1175
Anhang 4-X : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ ... 1217
Anhang 4-Y : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ ... 1284
Anhang 4-Z : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ... 1313
Anhang 4-AA : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ ... 1317
Anhang 4-BB : Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ ... 1462
Anhang 4-CC : Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ ... 1634

Anhang 4-DD : Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ 1653
Anhang 4-EE : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ 1673
Anhang 4-FF : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 1677
Anhang 4-GG : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 1681
Anhang 4-HH : Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ 1686

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien ... 44
Tabelle 4-2: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Mortalität und Morbidität ... 48
Tabelle 4-3: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 52
Tabelle 4-4: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit ... 54
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus den RCTs ARCHES, ENZAMET oder der Meta-Analyse für die relevante Patientenpopulation ... 56
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien ... 66
Tabelle 4-7:Patientencharakteristika der Studien ARCHES und ENZAMET ... 80
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-15: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ARCHES (mITT-Population) ... 137
Tabelle 4-16: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population) ... 139
Tabelle 4-17: Alle in die ARCHES-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern (ITT-Population) ... 143
Tabelle 4-18: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES (ITT-Population) ... 147

Tabelle 4-19: Beobachtungszeiten (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ARCHES – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-20: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) ... 151
Tabelle 4-21: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ARCHES erhielten (modifizierte *Safety*-Population) ... 152
Tabelle 4-22: Alle in die ENZAMET-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern (ITT-Population) ... 157
Tabelle 4-23: Expositionsdauer der Studienmedikation in der Studie ENZAMET (*Safety*-Population) ... 161
Tabelle 4-24: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET (ITT-Population) ... 162
Tabelle 4-25: Beobachtungszeiten (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-26: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) ... 166
Tabelle 4-27: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (modifizierte *Safety*-Population) ... 167
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 175
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ ... 180
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 181
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 183
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ ... 187
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel *(Time-to-Event*-Analyse) ... 190
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES) ... 191

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ 195
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 196
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 198
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES)..... 199
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET) 200
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten der Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET)..... 201
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ 210
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 210
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 212
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“..... 215
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 217
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“..... 222
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 223
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 225
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET) 226
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“..... 232
Tabelle 4-54: 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..... 233
Tabelle 4-55: 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) 235

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzprogression“ 238
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI – Frage 3; ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 240
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz nach BPI-SF“ 242
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten zum BPI-SF für die Studie ARCHES 244
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 246
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ 250
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 252
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES) 253
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 256
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 259
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 264
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 267
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrate“ 272
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 274
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ 276

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die Studie ENZAMET 278
Tabelle 4-79: 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) 280
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 286
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 293
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES 297
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ENZAMET 298
Tabelle 4-85: 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) 300
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 306
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ 316
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 318
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L (Studie ARCHES) 320
Tabelle 4-90: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L (Studie ENZAMET) 321
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 323
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 327
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ 331
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332
Tabelle 4-95: Rücklaufquoten zum FACT-P für die Studie ARCHES 333
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 335
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 340

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ 347
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 348
Tabelle 4-100: 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) 349
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 354
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ 360
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362
Tabelle 4-104: 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) 364
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 368
Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 373
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 378
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 380
Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 382
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 386
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 389
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 390

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 392

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 395

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 396

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 398

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 401

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 403

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 406

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 408

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 411

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 412

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 414

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 417

Tabelle 4-127: 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) 418

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 420

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 421
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 422
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 425
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 427
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 430
Tabelle 4-134: 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) 431
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 433
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 436
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 437
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 439
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 442
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 443
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 445
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 448

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 449

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 451

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 452

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 453

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 456

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 457

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 459

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 460

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 461

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 463

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 466

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 467

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) ... 469

Tabelle 4-156: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ ... 473

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 475

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –(*Time-to-Event*-Analyse)..... 477

Tabelle 4-159: 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) 481

Tabelle 4-160: 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) 483

Tabelle 4-161: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ARCHES..... 484

Tabelle 4-162: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ENZAMET 486

Tabelle 4-163: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ 488

Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 489

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 491

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 493

Tabelle 4-167: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ 495

Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 496

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 498

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 500

Tabelle 4-171: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 502

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 503

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 505

Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ 510

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 511

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 513

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 515

Tabelle 4-178 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 519

Tabelle 4-179: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (mITT-Population) 525

Tabelle 4-180: *A priori* Subgruppenanalyse zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 526

Tabelle 4-181: Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ENZAMET für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (mITT-Population) 528

Tabelle 4-182: *A priori* Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 529

Tabelle 4-183: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur Mortalität und Morbidität für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten 531

Tabelle 4-184: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten 537

Tabelle 4-185: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur Sicherheit für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten 541

Tabelle 4-186: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus den RCTs ARCHES, ENZAMET oder der Meta-Analyse für die relevante Patientenpopulation 557

Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und zur Meta-Analyse 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) 561

Tabelle 4-188: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 566

Tabelle 4-189: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 572

Tabelle 4-190: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 575

Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 577

Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 583

Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 590

Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 594

Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 597

Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 600

Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 603

Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse) 606

Tabelle 4-199: 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) 609

Tabelle 4-200: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 620

Tabelle 4-201: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 620
Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 621
Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 621
Tabelle 4-204: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 622
Tabelle 4-205: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 624
Tabelle 4-206: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 624
Tabelle 4-207: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 625
Tabelle 4-208: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 625
Tabelle 4-209: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 627
Tabelle 4-210: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 628
Tabelle 4-211: Übersicht der Ergebnisse zu den UEBI und UE nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA ... 645
Tabelle 4-212: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die betrachtete Patientenpopulation ... 652
Tabelle 4-213: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 686
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCHES ... 788
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENZAMET ... 822
Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARCHES ... 849
Tabelle 4-217 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENZAMET ... 880

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (4) ... 101
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Abbildung 3: Schema der Studie ARCHES ... 146
Abbildung 4: *Open-label Extension* der Studie ARCHES ... 146
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ARCHES ... 184
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET ... 185
Abbildung 7: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ... 185
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – Studie ARCHES ... 192
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Einzelkomponente radiographische Progression“ – Studie ARCHES ... 192
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Einzelkomponente Tod“ – Studie ARCHES ... 193
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – Studie ENZAMET ... 193
Abbildung 12: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ ... 194
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ARCHES ... 202
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod“ – Studie ARCHES ... 202
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer antineoplastischen Therapie“ – Studie ARCHES ... 203
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung des Schmerzes“ – Studie ARCHES ... 203
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung von Harnwegssymptomen“ – Studie ARCHES ... 204
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung von Darmsymptomen“ – Studie ARCHES ... 204

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET 205
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen (cPFS)“ – Studie ENZAMET 205
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET 206
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET 206
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ENZAMET 207
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Radiographische Progression (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 207
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 208
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 208
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte klinische Progression (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET 209
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET 213
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Einzelkomponente Entwicklung von krebsbedingten Symptomen – Studie ENZAMET 213
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Einzelkomponente Tod – Studie ENZAMET 214
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ – Studie ARCHES 218
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Bestrahlung am Knochen“ – Studie ARCHES 219
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Chirurgische Eingriffe am Knochen“ – Studie ARCHES 219
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur“ – Studie ARCHES 220

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Rückenmarkkompression“ – Studie ARCHES 220
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ – Studie ARCHES 227
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ – Studie ENZAMET 227
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ENZAMET 228
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (radiographische Progression)“ – Studie ENZAMET 228
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)“ – Studie ENZAMET 229
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)“ – Studie ENZAMET 229
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression“ – Studie ENZAMET 230
Abbildung 43: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 230
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES 236
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 236
Abbildung 46: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 237
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ – Studie ARCHES 241
Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3)“ – Studie ARCHES 247
Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3–6)“ – Studie ARCHES 248
Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF – Frage 9a–9g)“ – Studie ARCHES 248
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ – Studie ARCHES 253
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ARCHES 254
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente Radiographische Progression“ – Studie ARCHES 254

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente Symptomatisches skelettales Ereignis“ – Studie ARCHES 255
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ARCHES 260
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ARCHES 261
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET 261
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ENZAMET 262
Abbildung 59: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 262
Abbildung 60: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“ 263
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ARCHES 268
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse) – Studie ARCHES 269
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET 269
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse) – Studie ENZAMET 270
Abbildung 65: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 270
Abbildung 66: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse) 271
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 281
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 282
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 282
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 283
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 283
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 284

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 284
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 285
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 285
Abbildung 76: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – Studie ENZAMET 288
Abbildung 77: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ – Studie ENZAMET 288
Abbildung 78: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – Studie ENZAMET 289
Abbildung 79: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ – Studie ENZAMET 289
Abbildung 80: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET 290
Abbildung 81: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – Studie ENZAMET 290
Abbildung 82: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – Studie ENZAMET 291
Abbildung 83: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET 291
Abbildung 84: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET 292
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 9,40 Punkte)“ – Studie ARCHES 302
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,04 Punkte)“ – Studie ARCHES 302
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 6,09 Punkte)“ – Studie ARCHES 303
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,48 Punkte)“ – Studie ARCHES 303
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7,78 Punkte)“ – Studie ENZAMET 304

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3,93 Punkte)“ – Studie ENZAMET 304
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 4,75 Punkte)“ – Studie ENZAMET 305
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 9,87 Punkte)“ – Studie ENZAMET 305
Abbildung 93: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES 308
Abbildung 94: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES 309
Abbildung 95: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ARCHES 309
Abbildung 96: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ARCHES 310
Abbildung 97: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET 310
Abbildung 98: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 311
Abbildung 99: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ENZAMET 311
Abbildung 100: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ENZAMET 312
Abbildung 101: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ (*Time-to-Event* Analyse) 312
Abbildung 102: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ (MMRM-Analyse) 313
Abbildung 103: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (*Time-to-Event* Analyse) 313
Abbildung 104: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM-Analyse) 313
Abbildung 105: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ (*Time-to-Event* Analyse) 314
Abbildung 106: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ (MMRM-Analyse) 314
Abbildung 107: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ (*Time-to-Event* Analyse) 314

Abbildung 108: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ (MMRM-Analyse) 315
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ARCHES 324
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ARCHES 325
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ENZAMET 325
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ENZAMET 326
Abbildung 113: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ARCHES 328
Abbildung 114: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET 328
Abbildung 115: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ 329
Abbildung 116: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ 329
Abbildung 117: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ (MMRM-Modell) 330
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“ – Studie ARCHES 336
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ARCHES 337
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES 337
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES 338
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES 338
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES 339
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES 339

Abbildung 125: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl“ – Studie ARCHES 342
Abbildung 126: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl“ – Studie ARCHES 343
Abbildung 127: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden“ – Studie ARCHES 343
Abbildung 128: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES 344
Abbildung 129: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden“ – Studie ARCHES 344
Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden“ – Studie ARCHES 345
Abbildung 131: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala“ – Studie ARCHES 345
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 350
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 351
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 351
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 352
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 352
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET 353
Abbildung 138: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ – Studie ENZAMET 356

Abbildung 139: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ – Studie ENZAMET ... 357
Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ – Studie ENZAMET ... 357
Abbildung 141: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ – Studie ENZAMET ... 358
Abbildung 142: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ – Studie ENZAMET ... 358
Abbildung 143: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ – Studie ENZAMET ... 359
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,15 Punkte)“ – Studie ARCHES ... 365
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10,89 Punkte)“ – Studie ARCHES ... 366
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,45 Punkte)“ – Studie ENZAMET ... 366
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 13,18 Punkte)“ – Studie ENZAMET ... 367
Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ARCHES ... 369
Abbildung 149: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ARCHES ... 369
Abbildung 150: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET ... 370
Abbildung 151: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET ... 370
Abbildung 152: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ (*Time-to-Event*-Analyse) ... 371
Abbildung 153: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ (MMRM-Modell) ... 371
Abbildung 154: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ (*Time-to-Event*-Analyse) ... 372

Abbildung 155: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ (MMRM-Modell) 372
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 379
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 379
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Gesamt)“ – Studie ARCHES 387
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 387
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 388
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 388
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ – Studie ENZAMET 390
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Gesamt)“ – Studie ARCHES 393
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 393
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 394
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 394
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ – Studie ENZAMET 396
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Gesamt)“ – Studie ARCHES 399
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 399
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 400
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 400

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)“ – Studie ARCHES 404
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 404
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 405
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 405
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Gesamt)“ – Studie ARCHES 409
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 409
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 410
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 410
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ – Studie ENZAMET 412
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamt)“ – Studie ARCHES 415
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 415
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 416
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 416
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – Studie ENZAMET 418
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Gesamt)“ – Studie ARCHES 423

Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 423
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 424
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 424
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)“ – Studie ARCHES 428
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 428
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 429
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 429
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primär maligne Erkrankung“ – Studie ENZAMET 432
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Gesamt)“ – Studie ARCHES 434
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 434
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 435
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 435
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ – Studie ENZAMET 437
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Gesamt)“ – Studie ARCHES 440
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 440
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 441
Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 441

Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ – Studie ENZAMET 443
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Gesamt)“ – Studie ARCHES 446
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 446
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 447
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES 447
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ – Studie ENZAMET 449
Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Gesamt)“ – Studie ARCHES 454
Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 454
Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 455
Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwerwiegend)“– Studie ARCHES 455
Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ – Studie ENZAMET 457
Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ – Studie ENZAMET 462
Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Gesamt)“ – Studie ARCHES 464
Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 464
Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES 465
Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag (Gesamt)“ – Studie ARCHES 468

Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES 468
Abbildung 221: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ 471
Abbildung 222: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ 471
Abbildung 223: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ 471
Abbildung 224: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ 472
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES 478
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES 479
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES 479
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Peripheres Ödem (PT)“ – Studie ARCHES 480
Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Nasopharyngitis (PT)“ – Studie ARCHES 480
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 492
Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 492
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 499
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 499
Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 506
Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET 507
Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 507
Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ENZAMET 508
Abbildung 238: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 508

Abbildung 239: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 509
Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ – Studie ARCHES 514
Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorheriger Docetaxel Gebrauch (Ja)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ Studie ARCHES 526
Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorheriger Docetaxel Gebrauch (Nein)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ Studie ARCHES 527
Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorherige lokale Behandlung (ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ Studie ENZAMET 529
Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorherige lokale Behandlung (nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ Studie ENZAMET 530
Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES 562
Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES 562
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES 563
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 563
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 564
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET 564
Abbildung 251: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 565
Abbildung 252: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 565
Abbildung 253: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 565

Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES 567

Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES 567

Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES 568

Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET 568

Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET 569

Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET 569

Abbildung 260: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ 570

Abbildung 261: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ 570

Abbildung 262: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ 571

Abbildung 263: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 573

Abbildung 264: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 573

Abbildung 265: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 574

Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES..... 576

Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES 576

Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES 578

Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES 578

Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES 579

Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 579

Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 580

Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET 580

Abbildung 274: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ 581

Abbildung 275: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ 581

Abbildung 276: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ 582

Abbildung 277: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) .. 585

Abbildung 278: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) 585

Abbildung 279: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) .. 586

Abbildung 280: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 586

Abbildung 281: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 587

Abbildung 282: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse) 587

Abbildung 283: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM) 588

Abbildung 284: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM) 588

Abbildung 285: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM) 589

Abbildung 286: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES 591

Abbildung 287: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES 591

Abbildung 288: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES 592

Abbildung 289: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) 595

Abbildung 290: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) 595

Abbildung 291: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse) 596

Abbildung 292: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET 598

Abbildung 293: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET 598

Abbildung 294: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET 599

Abbildung 295: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET 601

Abbildung 296: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET 601

Abbildung 297: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET 602

Abbildung 298: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 604

Abbildung 299: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES 604

Abbildung 300: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 605

Abbildung 301: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES 605

Abbildung 302: Patientenfluss der Studie ARCHES (gesamte Studienpopulation) 820

Abbildung 303: Patientenfluss der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 821

Abbildung 304: Patientenfluss der Studie ENZAMET (ITT-Population) 846

Abbildung 305: Patientenfluss der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population) 847

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-27	*Adult Comorbidity Evaluation*-27
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZUP	*Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group*
APGD	*Astellas Pharma Global Development*
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BPI-SF	*Brief Pain Inventory – Short Form*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
cPFS	Klinisches progressionsfreies Überleben
CR	*Complete response*
CRF	*Case Report Form*
CT	Computertomographie
CTC	*Clinical Trials Centre*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CYP	Cytochrom
DFS	Krankheitsfreies Überleben *(Disease-Free Survival)*
DSMB	*Data Safety Monitoring Board*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (*electronic Case Report Form*)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
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*)
EORTC QLQ-PR25	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)

Abkürzung	**Bedeutung**
EQ-5D VAS	*European Quality of Life Visual Analogue Scale*
EQ-5D-5L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*
FACT-P	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*
FU	Nachbeobachtung (*Follow-up*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GS	*Gleason Score*
GSA	*Group Specific Appendix*
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	*Hazard Ratio*
ICR	*Independent Central Review*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IDSMC	*Independent Data and Safety Monitoring Committee*
IE	Internationale Einheit
IEC	*Independent Ethics Committee*
INR	*International Normalized Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	*Institutional Review Board*
IRT	*Interactive Response Technology*
IRR	*Incidence Rate Ratio*
ISR	*Investigator-sponsored Research*
ITT	*Intention-to-Treat*
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon
LS-MD	*Least Square Mean Difference*
LS-Mean	*Least Square Mean*
LT	Langzeit (*Long-Term*)
M1	Metastasierte Patienten
MAB	Maximale Androgenblockade

Abkürzung	**Bedeutung**
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 Model for Repeated Measurement*
MRT	Magnetresonanztomographie
m*Safety*	*Modified Safety*
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Auswertung
n. b.	Nicht berichtet
n. e.	Nicht erreicht
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NCI	*National Cancer Institute*
NRAS	*Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog*
NSAA	Nichtsteroidales Antiandrogen
NYHA	*New York Heart Association*
OR	*Odds Ratio*
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PCWG2	*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PR	*Partial response*
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PRO	*Patient Reported Outcomes*
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	*Preferred Term*
QAS	Qualitäts-adjustiertes Überleben
QoL	Lebensqualität (*Quality of Life*)

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
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
SMQ	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class*
SSE	Symptomatisches skelettales Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	*Suspected unexpected serious adverse reaction*
TTE	*Time-to-Event*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UGT	UDP-Glycosyltransferase
ULN	*Upper Limit of Normal*
USA	*United States of America*
VAS	*Visual Analogue Scale*
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4.3)

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 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 B betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gegenüber der konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (NSAA; z. B. Bicalutamid, Flutamid), bei der Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Die konventionelle ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Eine detaillierte Begründung zur Herleitung der für Modul 4B relevanten Patientenpopulation sowie der zugrundeliegenden ZVT kann Modul 3B entnommen werden.

Im nachfolgenden wird – mit Ausnahme bei Spezifizierung der Angaben zu Studien – nur noch die Kurzform „ADT“ anstelle von „ADT + ggf. NSAA“ 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (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 konnten zwei Studien (ARCHES und ENZAMET) mit der Intervention Enzalutamid identifiziert werden, die durch nachträgliche Selektion der Patienten einen direkten Vergleich gegenüber einer ADT ermöglichten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger Tumorlast.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT[a], ggf. in Kombination mit einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid).
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; 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 einer konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA (siehe Ausführungen zur ZVT in Modul 3B), liegen für die relevante Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast zwei vergleichende Studien (ARCHES und ENZAMET) vor, die über die Selektion des spezifischen Patientenkollektivs einen direkten Vergleich ermöglichen.

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; ITT-Population). Für die vorliegende Fragestellung wurde die ITT-Population auf die Patienten mit niedriger Tumorlast eingeschränkt (194 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 175 Patienten im Vergleichsarm; modifizierte *Intention-to-Treat* [mITT]-Population).

Bei der Studie ENZAMET handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, 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 mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast (195 Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm sowie 195 Patienten mit einer NSAA + ADT-Behandlung) eingeschränkt, welche nachfolgend als mITT-Population bezeichnet wird.

Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien ARCHES und ENZAMET anhand von Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hinsichtlich der Sicherheitsauswertungen war die Durchführung von Ereigniszeitanalysen in der Studie ENZAMET lediglich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) möglich, da für diese jeweils das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst wurden. Für die übrigen Sicherheitsauswertungen in der Studie ENZAMET 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 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.

Bei binären Variablen (dichotomen Endpunkten) wurde das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“ und „Region“. Die Bildung und Bewertung einer Subgruppe nach „Schweregrad der Erkrankung“ erfolgte nicht, da bereits auf Ebene der Patientenpopulation eine Einschränkung auf Patienten mit niedriger Tumorlast erfolgte. Zur Identifikation möglicher Effektmodifikationen durch die Ausprägungen von Subgruppenmerkmalen wurden Interaktionstests durchgeführt. Im Fall eines Beleges ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation erfolgte eine Darstellung der zugehörigen Einzelergebnisse im Ergebnisteil von Modul 4B. Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation sind in Anhang 4-G bis Anhang 4-HH dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte 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

Für die vorliegende Fragestellung standen Ergebnisse auf der Grundlage von zwei Studien (ARCHES und ENZAMET) mit direkter Evidenz gegenüber einer ADT zur Verfügung.

Die Kriterien zur Selektion der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast erfüllten in der Studie ARCHES 194 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 175 Patienten im Vergleichsarm sowie jeweils 195 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm bzw. NSAA + ADT-Arm in der Studie ENZAMET.

Lagen Ergebnisse zu den Endpunkten sowohl in der Studie ARCHES als auch in der Studie ENZAMET vor, wurde – sofern methodisch sinnvoll – ein gemeinsamer Schätzer im Rahmen einer Meta-Analyse je Endpunkt berechnet.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde im Rahmen der Studie ARCHES jeweils aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft. Auch für die Studie ENZAMET wurde trotz der Kenntnis der Studienmedikation – mit Ausnahme der subjektiv erhobenen Skalen – ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Endpunkte angenommen. 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. (1) Auf Basis ihrer hohen Ergebnissicherheit kann folglich im Rahmen der Meta-Analyse für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Beleg“ sowie für Endpunkte mit einer hohen Verzerrung ein „Hinweis“ abgeleitet werden. Wurde ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben, entspricht die Aussagekraft bei einem Endpunkt mit einer niedrigen Verzerrung einem „Hinweis“ bzw. einem „Anhaltspunkt“, wenn dem Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde liegt.

Auf Basis der Studien ARCHES und ENZAMET ergaben sich hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität überwiegend statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT.

Besonders hervorzuheben ist der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + ADT auf das Gesamtüberleben (OS) im zugrundeliegenden Patientenkollektiv mit niedriger Tumorlast. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes in der Studie ENZAMET war die Wahrscheinlichkeit zu versterben im Enzalutamid + ADT-Arm um 64 % (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]), p = 0,0006) reduziert. Die Daten zum Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen hingegen zum vorliegenden Datenschnitt als sekundärer Endpunkt noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) noch zu wenige OS-Ereignisse aufgetreten sind, um den Effekt beurteilen zu können. Zu dieser Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*. (2) Die durchgeführte Meta-Analyse zeigt aufgrund der unterschiedlichen Reife der OS-Daten aus ARCHES und ENZAMET eine hohe Heterogenität bei unterschiedlichen Effektrichtungen und wurde nur ergänzend dargestellt. Verlässliche Aussagen zur Beurteilung der Endpunktkategorie „Mortalität“ können folglich zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausschließlich anhand der Studie ENZAMET getroffen werden. Aus

der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum Gesamtüberleben aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Für die übrigen Endpunktkategorien ist eine gemeinsame Beurteilung der Studien ARCHES und ENZAMET hingegen aufgrund ausreichender Ereigniszahlen adäquat, da die Ereignisse, wie z. B. bei der Krankheitsprogression, früher auftreten. So zeigte sich unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT unter anderem eine bessere Tumorkontrolle durch eine signifikante Hinauszögerung der Krankheitsprogression (radiographische Progression, klinische Progression [cPFS], symptomatische Progression und PSA-Progression), der Vermeidung von symptomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) sowie eine signifikante Verzögerung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. zytotoxischen Chemotherapie. Die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, welche sich ebenfalls in einem signifikanten Unterschied der Zeit bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz widerspiegelte, wurde bei vergleichbarer Symptomatik und Lebensqualität erzielt. Die Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Unterschied für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität.

Tabelle 4-2: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben				
Gesamtüberleben	(n/N = 7/194 [Enzalutamid], n/N = 5/175 [ADT]) HR: 1,34 [0,42; 4,25] p = 0,6210	**HR: 0,36 [0,19; 0,66] p = 0,0006**	HR: 0,48 [0,28; 0,82] p = 0,0080 I^2: 75 % (ergänzend dargestellt)	Endpunktkategorie Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben				
Radiographisches progressionsfreies Überleben	HR: 0,25 [0,13; 0,46] p < 0,0001	HR: 0,28 [0,16; 0,47] p < 0,0001	**HR: 0,26 [0,18; 0,40] p < 0,0001 I^2: 0 %**	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)	HR: 0,75 [0,58; 0,96] p = 0,0233	HR: 0,27 [0,17; 0,41] p < 0,0001	Operationalisierung nicht hinreichend vergleichbar	

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatisches progressionsfreies Überleben				
Symptomatisches progressionsfreies Überleben	–	HR: 0,27 [0,15; 0,49] p < 0,0001	–	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Symptomatisches skelettales Ereignis				
SSE	**HR: 0,16 [0,03; 0,71] p = 0,0057**	nicht erhoben	nicht durchführbar	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Bestrahlung des Knochens	**HR: 0,10 [0,01; 0,77] p = 0,0062**	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Chirurgische Eingriffe am Knochen	**HR: 0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2822**	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur	**HR: 0,30 [0,03; 2,88] p = 0,2682**	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Rückenmark-kompression	n. b.	nicht erhoben	nicht durchführbar	
PSA-Wert				
Zeit bis zur PSA-Progression	HR: 0,08 [0,03; 0,21] p < 0,0001	HR: 0,27 [0,18; 0,41] p < 0,0001	**HR: 0,22 [0,15; 0,32] p < 0,0001 I^2: 80 %**	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml	HR: 4,47 [3,16; 6,32] p < 0,0001	HR: 1,59 [1,23; 2,05] p = 0,0004	**HR: 2,29 [1,86; 2,81] p < 0,0001 I^2: 95 %**	
Zeit bis zur Kastrationsresistenz				
Zeit bis zur Kastrations-resistenz	**HR: 0,17 [0,09; 0,31] p < 0,0001**	nicht erhoben	nicht durchführbar	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie				
Primäranalyse	HR: 0,41 [0,19; 0,87] p = 0,0164	HR: 0,24 [0,15; 0,38] p < 0,0001	**HR: 0,28 [0,18; 0,41]** **p < 0,0001** **I^2: 29 %**	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Sensitivitäts-analyse	HR: 0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0243	HR: 0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001	**HR: 0,35 [0,24; 0,50]** **p < 0,0001** **I^2: 20 %**	
Zeit bis zum Beginn einer neuen zytotoxischen Chemotherapie				
Primäranalyse	HR: 0,41 [0,14; 1,19] p = 0,0900	HR: 0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001	**HR: 0,28 [0,15; 0,53]** **p < 0,0001** **I^2: 0 %**	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Sensitivitäts-analyse	HR: 0,59 [0,26; 1,31] p = 0,1908	HR: 0,35 [0,21; 0,59] p < 0,0001	**HR: 0,41 [0,27; 0,63]** **p < 0,0001** **I^2: 10 %**	
Gesamtansprechrate				
Gesamt-ansprechrate	**RR: 1,35 [1,06; 1,72]** **p = 0,0128**	nicht erhoben	nicht durchführbar	Endpunktkategorie Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering[a]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Fatigue – TTE	nicht erhoben	**HR: 1,25 [0,99; 1,59]** **p = 0,0649**	nicht durchführbar	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Fatigue – MMRM	nicht erhoben	**LS-MD: 3,85** **[0,97; 6,73]** **p = 0,009** ***Hedges´g*: 0,28** **[0,07; 0,49]**	nicht durchführbar	
Atemnot – TTE	nicht erhoben	**HR: 1,29 [0,97; 1,73]** **p = 0,0781**	nicht durchführbar	
Atemnot – MMRM	nicht erhoben	**LS-MD: 3,65** **[0,55; 6,75]** **p = 0,021** ***Hedges´g*: 0,25** **[0,04; 0,46]**	nicht durchführbar	

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Appetitverlust – TTE	nicht erhoben	**HR: 1,16 [0,83; 1,62] p = 0,3845**	nicht durchführbar	
Appetitverlust – MMRM	nicht erhoben	**LS-MD: 4,24 [1,47; 7,02] p = 0,003** ***Hedges´g*: 0,32 [0,11; 0,54]**	nicht durchführbar	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25				
Miktions-beschwerden – TTE	HR: 0,89 [0,63; 1,24] p = 0,4839	HR: 1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4621	**HR: 1,01 [0,82; 1,25] p = 0,8978 I^2: 2 %**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
Miktions-beschwerden – MMRM	LS-MD: 1,85 [-1,24; 4,94] p = 0,239	LS-MD: 2,21 [0,12; 4,30] p = 0,038 *Hedges´g*: 0,23 [0,01; 0,44]	**LS-MD: 2,10 [0,37; 3,83] p = 0,0174 I^2: 0 % *Hedges´g*: 0,18 [0,03; 0,33]**	
Darmfunktion – TTE	**HR 0,70 [0,52; 0,96] p = 0,0265**	**HR: 1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4700**	HR: 0,91 [0,74; 1,12] p = 0,3567 I^2: 78 % (ergänzend dargestellt)	
Darmfunktion – MMRM	**LS-MD: -1,26 [-2,96; 0,43] p = 0,142**	**LS-MD: 0,69 [-0,49; 1,87] p = 0,250**	LS-MD: 0,05 [-0,91; 1,02] p = 0,9148 I^2: 71 % (ergänzend dargestellt)	

Die Ableitung des Zusatznutzens basierte primär auf Basis der Meta-Analyse, sofern diese berechenbar und eine statistische Zusammenfassung methodisch sinnvoll war. Effektschätzer, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind durch Fettdruck hervorgehoben.

a: Die Ableitung des Zusatznutzens wurden anhand des Kehrwertes des Konfidenzintervalls hergeleitet.

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*); HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht berechenbar; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; TTE: *Time-to-Event*

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) bzw. von keiner klinischen Relevanz waren (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P				
FACT-P Gesamtpunktzahl – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	HR: 1,41 [1,04; 1,93] p = 0,0279	nicht erhoben	nicht durchführbar	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen
FACT-P Gesamtpunktzahl – MMRM	LS-MD: -1,61 [-4,68; 1,46] p = 0,302	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Körperliches Wohlbefinden – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	HR: 1,26 [0,93; 1,70] p = 0,1387	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Körperliches Wohlbefinden – MMRM	LS-MD: -0,80 [-1,52; -0,08] p = 0,030 *Hedges´g*: -0,24 [-0,45; -0,02]	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Prostatakarzinom-Subskala – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	HR: 1,46 [1,11; 1,93] p = 0,0071	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Prostatakarzinom-Subskala – MMRM	LS-MD: -0,97 [-2,06; 0,12] p = 0,081	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Körperliche Funktion – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	nicht erhoben	HR: 1,21 [0,91; 1,59] p = 0,1859	nicht durchführbar	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen
Körperliche Funktion – MMRM	nicht erhoben	LS-MD: -2,62 [-4,83; -0,41] p = 0,021 *Hedges´g*: -0,25 [-0,46; -0,04]	nicht durchführbar	
Rollenfunktion – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	nicht erhoben	HR: 0,96 [0,74; 1,25] p = 0,7871	nicht durchführbar	
Rollenfunktion – MMRM	nicht erhoben	LS-MD: -4,13 [-7,73; -0,54] p = 0,024 *Hedges´g*: -0,24 [-0,45; -0,03]	nicht durchführbar	

Endpunkt	Studie ARCHES	Studie ENZAMET	Meta-Analyse	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	nicht erhoben	HR: 1,24 [0,95; 1,61] p = 0,1092	nicht durchführbar	
Kognitive Funktion – MMRM	nicht erhoben	LS-MD: -4,47 [-7,24; -1,69] p = 0,002 *Hedges´g*: -0,34 [-0,55; -0,13]	nicht durchführbar	
Soziale Funktion – TTE (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	nicht erhoben	HR: 1,34 [1,02; 1,76] p = 0,0342	nicht durchführbar	
Soziale Funktion – MMRM	nicht erhoben	LS-MD: -4,07 [-7,01; -1,13] p = 0,007 *Hedges´g*: -0,29 [-0,50; -0,08]	nicht durchführbar	

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*); FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; TTE: *Time-to-Event*

In den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) sowie den Abbrüchen aufgrund von UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den allgemeinen UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) sowie den UE von besonderem Interesse. Diese waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin.

Tabelle 4-4: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit

	Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid	
Systemorganklasse (SOC) *Preferred Term* **(PT)**	**ARCHES** HR [KI], p-Wert	**ENZAMET** IRR [KI], p-Wert	**ARCHES** HR [KI], p-Wert	**ENZAMET** IRR [KI], p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen	–	–	–	–
Gesamt	–	–	–	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061
Nicht schwer	–	–	–	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061
Fatigue	–	–	–	–
Gesamt	–	–	1,51 [1,02; 2,24] p = 0,0365	1,62 [1,23; 2,13] p = 0,0007
Nicht schwer	–	–	1,53 [1,01; 2,30] p = 0,0421	1,59 [1,21; 2,09] p = 0,0010
Schwer	–	–	–	11,36 [1,48; 86,90] p = 0,0194
Sturz	–	–	–	–
Gesamt	–	–	–	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239
Nicht schwer	–	–	–	2,29 [1,00; 5,25] p = 0,0494
Bewusstlosigkeit	–	–	–	–
Gesamt	–	–	–	4,26 [1,46; 12,45] p = 0,0082
Nicht schwer	–	–	–	8,92 [1,15; 69,55] p = 0,0367
Ausschlag	–	–	–	–
Gesamt	–	–	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449	–
Nicht schwer	–	–	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449	–
UE nach SOC und PT				
Unerwünschte Ereignisse	–	–	1,41 [1,13; 1,76] p = 0,0025	1,26 [1,06; 1,51] p = 0,0093
Gefäßerkrankungen (SOC)	–	–	1,79 [1,25; 2,55] p = 0,0011	–
Peripheres Ödem (PT)	0,28 [0,08; 1,03] p = 0,0409	–	–	–
Hitzewallung (PT)	–	–	1,76 [1,19; 2,58] p = 0,0038	–

	Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid	
Systemorganklasse (SOC) ***Preferred Term*** **(PT)**	**ARCHES HR [KI], p-Wert**	**ENZAMET IRR [KI], p-Wert**	**ARCHES HR [KI], p-Wert**	**ENZAMET IRR [KI], p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	–	–	–	–
Hautinfektion (PT)	–	0,45 [0,21; 0,98] p = 0,0440	–	–
Nasopharyngitis (PT)	–	–	3,54 [0,99; 12,61] p = 0,0375	–
Untersuchungen (SOC)	–	–	–	–
ALT erhöht (PT)	–	0,19 [0,06; 0,61] p = 0,0051	–	–
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)	–	–	1,42 [1,00; 2,00] p = 0,0494	1,46 [1,14; 1,86] p = 0,0028
Fatigue (PT)	–	–	–	1,60 [1,21; 2,12] p = 0,0010
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)	–	–	–	–
Schmerzen in den Extremitäten (PT)	–	–	–	1,94 [1,02; 3,70] p = 0,0445
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)	–	–	–	1,69 [1,14; 2,51] p = 0,0091
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	–	–	–	1,69 [1,11; 2,56] p = 0,0146
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)	–	–	–	3,39 [1,13; 10,18] p = 0,0294
Geschmacksstörungen (PT)	–	–	–	28,39 [3,87; 208,48] p = 0,0011
Restless-Legs-Syndrom (PT)	–	–	–	12,74 [2,39; 68,06] p = 0,0030
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	–	–	–	2,22 [1,31; 3,76] p = 0,0031
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	–	–	–	2,21 [1,33; 3,67] p = 0,0024
Sturz (PT)	–	–	–	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	–	–	–	3,75 [1,15; 12,18] p = 0,0281
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	–	–	–	–
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	–	–	–	3,69 [1,10; 12,33] p = 0,0339

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; HR *Hazard Ratio*; IRR: *Incidence Rate Ratio*; PT: *Preferred Terms*; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4B im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Im Rahmen der insgesamt 654 durchgeführten Subgruppenanalysen konnten lediglich 26 Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 26 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Es wird daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus den RCTs ARCHES, ENZAMET oder der Meta-Analyse für die relevante Patientenpopulation

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Morbidität			
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,48 [0,95; 2,30], p = 0,0854 HR: 3,26 [2,16; 4,91], p < 0,0001 HR: 2,19 [1,66; 2,90], p < 0,0001	p = 0,0363
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 2,12 [1,21; 3,72], p = 0,0074 HR: 0,77 [0,38; 1,57], p = 0,4738 HR: 0,90 [0,65; 1,27], p = 0,5601	p = 0,0373
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,83 [1,12; 2,99], p = 0,0156 HR: 0,80 [0,54; 1,18], p = 0,2550 HR: 0,95 [0,71; 1,27], p = 0,7139	p = 0,0265
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	LS-MD: 6,87 [1,96; 11,77], p = 0,007 LS-MD: -2,10 [-8,01; 3,80], p = 0,477 LS-MD: 1,27 [-1,13; 3,67], p = 0,298	p = 0,0136
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
ARCHES Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 0,57 [0,39; 0,84], p = 0,0040 HR: 1,23 [0,72; 2,10], p = 0,4374	p = 0,0287

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,51 [0,95; 2,41], p = 0,0814 HR: 0,61 [0,42; 0,89], p = 0,0097 HR: 0,96 [0,72; 1,29], p = 0,8082	p = 0,0107
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	LS-MD: -0,09 [-2,35; 2,17], p = 0,9374 LS-MD: -1,79 [-3,38; -0,19], p = 0,0286 LS-MD: 1,08 [-0,25; 2,40], p = 0,1110	p = 0,0255
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie			
ARCHES Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,03 [0,52; 2,05], p = 0,9268 HR: 0,80 [0,56; 1,14], p = 0,2157 HR: 2,32 [1,31; 4,13], p = 0,0033	p = 0,0089
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie			
ARCHES Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	LS-MD: 0,65 [-1,25; 2,55], p = 0,496 LS-MD: -0,80 [-2,06; 0,47], p = 0,215 LS-MD: 2,00 [-0,24; 4,25], p = 0,079	p = 0,0409
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,68 [0,93; 3,06], p = 0,0830 HR: 0,72 [0,33; 1,57], p = 0,4022 HR: 0,78 [0,55; 1,11], p = 0,1682	p = 0,0409
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,79 [0,67; 4,78], p = 0,2380 HR: 5,51 [0,59; 51,69], p = 0,0978 HR: 0,58 [0,30; 1,15], p = 0,1139	p = 0,0426
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			
ARCHES Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 1,19 [0,92; 1,55], p = 0,1826 HR: 2,17 [1,41; 3,33], p = 0,0003	p = 0,0366
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
ARCHES Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 1,19 [0,92; 1,55], p = 0,1826 HR: 2,10 [1,36; 3,24], p = 0,0006	p = 0,0468

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 2,99 [0,95; 9,43], p = 0,0622 IRR: 21,37 [2,84; 160,89], p = 0,0033	p = 0,0284
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 2,99 [0,95; 9,43], p = 0,0622 IRR: 21,37 [2,84; 160,89], p = 0,0033	p = 0,0284
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 0,11 [0,02; 0,67], p = 0,0164 IRR: 2,95 [0,32; 27,11], p = 0,3360	p = 0,0209
UEBI – Sturz (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 4,53 [2,02; 10,18], p = 0,0003 IRR: 0,76 [0,24; 2,37], p = 0,6283	p = 0,0053
UEBI – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 4,05 [1,79; 9,17], p = 0,0008 IRR: 0,76 [0,21; 2,74], p = 0,6735	p = 0,0122
UEBI – Ausschlag (Gesamt)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,70 [0,82; 8,91], p = 0,1024 IRR: 7,48 [0,91; 61,33], p = 0,0606 IRR: 0,68 [0,18; 2,54], p = 0,5629	p = 0,0097
UEBI – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,70 [0,82; 8,91], p = 0,1024 IRR: 7,48 [0,91; 61,33], p = 0,0606 IRR: 0,68 [0,18; 2,54], p = 0,5629	p = 0,0097
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 2,08 [1,32; 3,26], p = 0,0016 IRR: 0,79 [0,36; 1,76], p = 0,5608	p = 0,0398
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 1,49 [0,38; 5,78], p = 0,5591 IRR: 22,43 [2,92; 172,4], p = 0,0035 IRR: 1,54 [0,71; 3,34], p = 0,2703	p = 0,0302
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,72 [0,23; 32,34], p = 0,4249 IRR: n. b. IRR: 8,66 [3,11; 24,16], p < 0,0001	p = 0,0106

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika	IRR: 0,66 [0,05; 8,54], p = 0,7453	p = 0,0278
	Europa	IRR: 1,05 [0,03; 35,98], p = 0,9759	
	Rest der Welt	IRR: 0,04 [0,01; 0,29], p = 0,0017	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre	IRR: 4,53 [2,02; 10,18], p = 0,0003	p = 0,0053
	≥ 75 Jahre	IRR: 0,76 [0,24; 2,37], p = 0,6283	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – CTCAE Grad ≥ 3			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre	IRR: 6,97 [1,27; 38,20], p = 0,0253	p = 0,0251
	≥ 75 Jahre	IRR: 0,74 [0,18; 3,00], p = 0,6670	

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* HR: *Hazard Ratio*; IRR: *Incidence Rate Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

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, ggf. in Kombination mit einem NSAA, bei der Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast dargelegt. Datengrundlage bilden die randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie ARCHES sowie die randomisierte, multizentrische, *Open-Label* Phase-III-Studie ENZAMET. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Einzelstudien sowie der meta-analytischen Zusammenfassung lassen sich folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ziehen:

Mortalität: erheblicher Zusatznutzen

Mit der Studie ENZAMET liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 34,4 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 32,5 Monaten (NSAA + ADT) ergab sich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]), p = 0,0006). Die Ereignisrate betrug unter Enzalutamid + ADT 7,7 % und unter NSAA + ADT 18,5 %. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28.02.2019 für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT um 64 % reduziert.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 14.10.2018 in der Studie ARCHES konnte nach Eintritt von bisher nur 12 Todesfällen (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der relevanten Patientenpopulation mit niedriger Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR = 1,34 (95 %-KI [0,42; 4,25], p = 0,6210; mediane Beobachtungsdauer: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]). Durch die Definition des OS als sekundärem Studienendpunkt waren zum Zeitpunkt dieser finalen rPFS-Analyse erst 24,6 % der notwendigen Ereigniszahl der finalen OS-Analyse (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) aufgetreten, wodurch der Endpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt 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."* (2) Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum Gesamtüberleben aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie dem Fehlen von wirksamen Behandlungsoptionen, welche sich insbesondere in der bislang nicht nachgewiesenen Wirksamkeit von Docetaxel bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast widerspiegelt, weist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität 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:

- Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 74 %;
- Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 25 % (ARCHES) bzw. 73 % (ENZAMET);
- Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 73 %;
- Senkung des Risikos für ein symptomatisches skelettales Ereignis um 84 %;
- Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 78 %;
- Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 56 %;
- Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 83 %;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue zytotoxische Chemotherapie zu beginnen;
- Erhöhung des Gesamtansprechens um 21 %.

Demnach lässt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Beleg für 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: kein geringerer bzw. höherer Schaden

Zusammenfassend konnten hinsichtlich der relevanten Sicherheitsauswertungen (schwere und schwerwiegende UE sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT in Bezug auf die Gesamtrate an UE und nicht schweren UE sind dabei von geringerer Relevanz, da diese eine Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevanten Bestandteilen beinhalten. Bei den Auswertungen nach SOC und PT zeigten sich nur vereinzelte Unterschiede, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren und schwerwiegenden UE, ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enzalutamid + ADT in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Lebensqualität und Sicherheit ergibt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA.

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 alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, bei der Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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 unerwünschte Ereignisse (SUE; inkl. progressionsbereinigter Betrachtung)

- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

In die Bewertung gingen zwei direkt vergleichende RCTs (ARCHES und ENZAMET) ein. Bei Vorliegen von Endpunkten mit vergleichbarer Operationalisierung wurde – sofern methodisch sinnvoll – zusätzlich eine Bewertung der Ergebnisse auf Basis einer Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger Tumorlast.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + konventionelle ADT[a]
E4	Vergleichstherapie	Konventionelle ADT[a], ggf. in Kombination mit einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid).
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; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studientyp (Design):

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

Patientenpopulation (Indikation):

Enzalutamid ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC in Kombination mit einer ADT. (3)

Das vorliegende Anwendungsgebiet B bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit niedriger Tumorlast im Indikationsgebiet des mHSPC.

Intervention:

Enzalutamid wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 160 mg täglich und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. (3) 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 bestehende konventionelle ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, herangezogen. Die Kombination aus ADT + NSAA kann auch als maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet werden. Die konventionelle ADT kann eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Eine detaillierte Herleitung der ZVT sowie dessen Relevanz im Anwendungsgebiet findet sich im zugehörigen Modul 3B 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
- SSE
- Zeit bis zur PSA-Progression
- Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Schmerz nach BPI-SF
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Gesamtansprechrate
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- 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 Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- 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.

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* (http://ictrptest.azurewebsites.net/AdvSearch.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 Enzalutamid: („Enzalutamide“, „Enzalutamid“, „MDV3100“, „MDV-3100“, „MDV 3100“, „Xtandi“) berücksichtigt. 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 durchgeführt. 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.

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), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (Xtandi) sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht.

Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung die Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen:

[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

- ARCHES, 9785-CL-0335, NCT02677896, EUCTR2015-003869-28, DRKS00010483
- China ARCHES, 9785-CL-0336, NCT04076059
- ENZAMET, ANZUP 1304, NCT02446405, EUCTR2014-003190-42, ACTRN12614000110684
- 2013-083, NCT02058706

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 4.2.4):

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 (4) und der Verfahrensordnung (5) 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 wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde 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. (6)

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Die jeweilige Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, die verfügbaren demografischen Daten (Alter, Region, *Gleason Score* bei Diagnose, *ECOG Performance Status* und weitere) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die relevanten Patientenpopulationen sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Eine tabellarische Übersicht zu den einzelnen demographischen Charakteristika für die in den direkten Vergleich eingehenden Studien ARCHES und ENZAMET findet sich in Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7:Patientencharakteristika der Studien ARCHES und ENZAMET

Patientencharakteristika	**Statistische Maße Studie ARCHES**	**Statistische Maße Studie ENZAMET**
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Herkunft	n (%) 1. kaukasisch 2. schwarz / afroamerikanisch 3. asiatisch 4. andere 5. fehlend	–
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn	n (%) Status 0 Status 1	n (%) Status 0 Status 1 Status 2
Region	n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt	n (%) 1. Nordamerika 2. Europa 3. Rest der Welt
Gleason Score bei Diagnose	n (%) < 8 ≥ 8	n (%) < 8 ≥ 8
Tumorlast	n (%) 1. niedrig 2. hoch	n (%) 1. niedrig 2. hoch
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)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum

Patientencharakteristika	Statistische Maße Studie ARCHES	Statistische Maße Studie ENZAMET
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR	n (%) 1. Knochen 2. Weichteilgewebe 3. Knochen und Weichteilgewebe	n (%) 1. Knochen 2. Weichteilgewebe 3. Knochen und Weichteilgewebe
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, 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 (%)
Vorherige Operationen / Prozeduren	n (%) 1. radikale Prostatektomie 2. bilaterale Orchiektomie 3. transurethrale Resektion der Prostata 4. Kryoablation 5. Beckenlymphknotendissektion 6. Sonstiges	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*; 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 *Time-to-Event*-Analyse ausgewertet. Für die Studie ENZAMET war dies im Rahmen 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 wurden folglich zum Ausgleich der Beobachtungsunterschiede Expositionszeit-adjustierte Analysen herangezogen. Diese berücksichtigten alle bis zum Datenschnitt aufgetretenen Ereignisse.

Für die Analyse der Mortalitäts-, Morbiditäts- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte bildete die mITT-Population die Grundlage. Die m*Safety*-Population bildete die Grundlage für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Die mITT- bzw. *mSafety*-Population wurde je Studie wie folgt definiert:

- ARCHES: Die mITT-Population umfasst alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden und zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung (basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei *Screening*) sowie eine niedrige Tumorlast aufwiesen. In der *mSafety*-Population befinden sich alle randomisierten Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen (Enzalutamid + ADT oder Placebo + ADT) erhalten haben.

- ENZAMET: In der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die mITT-Population alle Patienten der Studienpopulation, die keine optionale begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Innerhalb der *mSafety*-Population wurde die zuvor genannte Population weiterhin auf diejenigen Patienten eingeschränkt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

Basierend auf den oben beschriebenen Einschränkungen zur Selektion der für das Dossier relevanten Patientenpopulation, 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). (7, 8)

Time-to-Event-Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der *Hazard Ratio* (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 ARCHES: vorherige Docetaxel-Behandlung (ja vs. nein)
- Stratifizierungsfaktoren ENZAMET: 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 *Least Square Mean Differences* (LS-MD) mittels eines *Mixed Model for Repeated Measurement* (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 ARCHES wurden alle Visiten bis einschließlich Woche 85 im MMRM-Modell berücksichtigt. Innerhalb der Studie ENZAMET erfolgte eine Einbeziehung der Visiten bis Woche 216, wobei teils aufgrund geringer werdender Patientenzahlen das MMRM-Modell nur zu einer früheren Woche noch zuverlässige Ergebnisse schätzte. In diesen Fällen 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 in Abhängigkeit der Konvergenz der Matrix, welches jedoch insbesondere im Rahmen der Subgruppenanalysen zu beobachten war. Der Unterschied wurde als klinisch relevant eingestuft, sofern das Konfidenzintervall vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von ± 0,2 lag. (4)

Für Expositionszeit-adjustierte Analysen wurde das *Incidence Rate Ratio* inklusive der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte 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.

Für dichotome Endpunkte wurde das RR, die OR und die ARR angegeben. In der Studie ARCHES wurde für das RR, die OR und die ARR ein asymptotisches 95 %-Konfidenzintervall

dargestellt. Der p-Wert basierte auf einem stratifiziertem (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test.

Nachfolgende patientenrelevante Endpunkte werden in diesem Dossier zu Enzalutamid im Anwendungsgebiet *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast“* dargestellt:

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

- OS

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

Das OS 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

ARCHES

Das rPFS wurde in der Studie **ARCHES** als ein objektiver Nachweis für eine radiographische Krankheitsprogression (gemessen durch einen unabhängigen zentralen Review oder Tod) definiert. Der objektive Nachweis wurde dabei wie nachfolgend ausgeführt spezifiziert:

- Tod aus jeglichem Grund innerhalb von 24 Wochen (zwei Scan-Zyklen) nach Absetzen des Prüfpräparats

- Eine radiographische Progression war anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 für Weichteilerkrankungen definiert oder durch das Auftreten von zwei oder mehr neuen Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie (gemäß *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2 (PCWG2)-Kriterien).

ENZAMET

Das rPFS wurde in der Studie **ENZAMET** *post-hoc* definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und einer 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.

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

Operationalisierung

ARCHES

Das klinische progressionsfreie Überleben wurde in der Studie **ARCHES** *post-hoc* als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Datum des ersten klinischen Nachweises einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert.

Diese Definition erfolgte in Anlehnung an die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie ENZAMET. Ein klinischer Nachweis einer Krankheitsprogression wurde wie folgt definiert:

- Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

oder

- eine klinisch bedeutende Verschlechterung des Schmerzes (gemessen anhand BPI-SF), Harnwegs- oder Darmsymptome beurteilt anhand der Domänen des EORTC QLQ-PR25

Eine klinische bedeutende Verschlechterung lag vor bei

- einer Verschlechterung um ≥ 2 Punkte der Frage 3 des BPI-SF
- einer Verschlechterung um 0,5 x Standardabweichung für die Domänen der Harnwegs- und Darmsymptome.

Patienten ohne klinischem Nachweis einer Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der Analyse oder bei denen unbekannt war, ob diese gestorben sind, wurden am letzten Tag der Visite oder Tag der Randomisierung, je nachdem was später eintrat, zensiert.

ENZAMET

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 generell als patientenrelevantes Ereignis angesehen: *„Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered*

to be of benefit to the patient" (9) und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet. (10)

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* (9) 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.

Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)" wurde in der Studie **ARCHES** 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). (11, 12)

PSA-Wert

Zeit bis zur PSA-Progression

Operationalisierung

ARCHES

In der Studie **ARCHES** wurde der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung einer PSA-Progression.

Eine PSA-Progression lag vor, sobald ein Anstieg von ≥ 25 % und ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/mL über den Nadir (d. h. den niedrigsten gemessenen PSA-Wert nach *Baseline* oder zu *Baseline*), der durch einen zweiten darauf folgenden Wert mindestens drei Wochen später bestätigt werden musste, erreicht war.

ENZAMET

Die Zeit bis zur PSA-Progression 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 dabei im Vergleich zur Studie ARCHES um einen kombinierten Endpunkt aus mehreren Einzelbestandteilen, welche im Endpunktkapitel gesondert ausgewiesen werden.

Eine PSA-Progression war dabei analog zur Studie ARCHES definiert als ein Anstieg von ≥ 25 % und ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/mL über den Nadir (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.

Nicht nachweisbarer PSA-Wert < 0,2 ng/ml

Operationalisierung

In den Studien **ARCHES** und **ENZAMET** (*post-hoc*) war die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes 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. (13, 14) 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. (15) 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. (16) Positive Korrelationen zwischen dem PSA-Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnten darüber hinaus auch im kastrationsresistenten Krankheitsstadium nachgewiesen werden. (17, 18) Folglich ist die Beurteilung einer PSA-Progression als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Schmerz

Zeit bis zur Schmerzprogression

Operationalisierung

Die Bewertung der Schmerzprogression erfolgte anhand des validierten Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), welcher von den Patienten beantwortet wird und dazu

dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Der BPI-SF besteht aus 9 Fragen, die auf einer 11-Punkte-Skala bewertet werden (0 = Schmerzfreiheit; 10 = höchste Schmerzstufe). (19, 20)

Die Zeit bis zur Schmerzprogression war in der **ARCHES**-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Schmerzprogression, welche einen Anstieg um zwei oder mehr Punkte in der Frage 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*" – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete. Patienten, welche keine Schmerzprogression bis zum Zeitpunkt der Analyse erfuhren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Bei Patienten, bei denen kein BPI-SF-Wert zu *Baseline* oder nach *Baseline* vorlag, wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Schmerz

Operationalisierung

Zur Bestimmung der Schmerzintensität wurde in der Studie **ARCHES**, wie bereits zur Bestimmung der „Zeit bis zur Schmerzprogression", der BPI-SF-Fragebogen eingesetzt. Die mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) wurde aus dem Durchschnitt der Fragen 3, 4, 5 und 6 des BPI, welche den schlimmsten Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, geringsten Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, durchschnittliche Schmerzen sowie Schmerzen im Augenblick abfragen, abgebildet. Mit der Frage 3 des BPI ließ sich der *pain severity score* (stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) und aus den Fragen 9A-G (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) der *pain interference score* (Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) errechnen. Die Bewertung der Beeinflussung erfolgte anhand einer Skala von 0 bis 10 Punkten je Frage.

Patientenrelevanz

Schmerzen treten vor allem dann auf, wenn es zur Metastasierung des Prostatakarzinoms kommt. Typischerweise ist der Knochenbereich die erste Lokalisation der Metastasen, welche Schmerzen in den Knochen sowie weitere Komplikationen im Bereich des Skeletts hervorrufen. (21) Auch bei Patienten, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befinden, kann somit bereits ein geringfügiger Anstieg der Schmerzintensität klinisch bedeutsam sein. Das Ausmaß der Schmerzintensität ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Dies entspricht der Einschätzung des G-BA in vorherigen Nutzenbewertungen. (11, 12)

Der BPI-SF selbst sowie die verschiedenen BPI-basierten Schmerz-Auswertungen sind validiert und im Bereich der Onkologie implementiert. Eine Akzeptanz des Fragebogens als relevantes Instrument zur Schmerzmessung wurde durch das IQWiG sowie den G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungen bestätigt. (12, 19, 20, 22, 23)

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.

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. (24-26) Folglich ist die Zeit bis zum Eintreten einer Kastrationsresistenz als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Operationalisierung

Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war in den Studien **ARCHES** und **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 **ARCHES** und **ENZAMET** jeweils *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. (27)

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

Gesamtansprechrate

Operationalisierung

Die Objektive Ansprechrate (ORR) wurde in der Studie **ARCHES** berechnet als der Anteil an Patienten mit messbarer Erkrankung zu *Baseline*, der ein vollständiges Ansprechen (*complete response;* CR) oder teilweises Ansprechen (*partial response;* PR) bei ihrer Weichteilerkrankung unter Verwendung der RECIST 1.1-Kriterien erzielte, d. h. mit CR oder PR als bestes RECIST-Gesamtansprechen.

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.

Patientenrelevanz

Die Erzielung eines Ansprechens ist eines der primären Therapieziele der Behandlung. Das Ausbleiben eines Ansprechens resultiert in einem Therapieversagen und geht mit einem direkten Behandlungswechsel einher. Somit stellt es ein unmittelbar relevantes Instrument zur Therapiesteuerung dar, weshalb es als patientenrelevant einzustufen ist.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Zur Darstellung der Symptomatik wurde in der Studie **ENZAMET** der Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-PR25 herangezogen.

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). (28)

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. (28)

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. (29) 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 **ARCHES** und **ENZAMET** mittels des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25 erhoben, welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist und speziell der Erhebung bei Männern mit Prostatakarzinom dient. 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). (30, 31)

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. (28)

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 Studie ARCHES und ENZAMET hergeleitet und für die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen:

- Miktionsbeschwerden (8 items): MCID ≥ 9,40 Punkte (ARCHES) bzw. 7,78 Punkte (ENZAMET)

- Darmfunktion (4 items): MCID ≥ 5,04 Punkte (ARCHES) bzw. 3,93 Punkte (ENZAMET)
- Nebenwirkung der Hormontherapie (6 items): MCID ≥ 6,09 Punkte (ARCHES) bzw. 4,75 Punkte (ENZAMET)
- Inkontinenzhilfe (1 item): MCID ≥ 12,48 Punkte (ARCHES) bzw. 9,87 Punkte (ENZAMET)

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. (32)

Für die Studien **ARCHES** und **ENZAMET** wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen. Für die EQ-5D VAS liegt eine *Minimal Clinically Important Difference* (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. (33) Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde einschließlich der MCIDs von 7 bzw. 10 mm in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BA akzeptiert. (34, 35) 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. (12, 34)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde 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. (36, 37) Der Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. (38) Die derzeit verfügbare und in der Studie **ARCHES** eingesetzte Version 4 des FACT-P ist die am besten charakterisierte Version für die Anwendung in der Forschung und klinischen Praxis. (39) 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. (11)

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Zeit bis zur Verschlechterung wurden die nachfolgenden MCIDs je Dimension herangezogen: (38)

- FACT-G Gesamtscore: MCID ≥ 7 Punkte
- FACT-P Gesamtscore: MCID ≥ 10 Punkte
- Subskalen zum Wohlbefinden und zur Funktionalität: MCID ≥ 3 Punkte

Der G-BA erkennt die MCIDs für den FACT-P Gesamtscore (Änderung um mindestens 10 Punkte), die prostatakarzinom-spezifischen Subskalen sowie die Subskalen des FACT-G (Änderung jeweils um mindestens 3 Punkte) an. (34, 35)

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (12, 34)

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der **ENZAMET**-Studie 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. (29) 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 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (12, 34)

EORTC QLQ-PR25

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie **ARCHES** und **ENZAMET** 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 jeweils eine skalenindividuelle MCID

auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung hergeleitet und für die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen:

- Sexuelle Aktivität (2 items): MCID ≥ 12,15 Punkte (ARCHES) bzw. 12,45 Punkte (ENZAMET)
- Sexualfunktion (4 items): MCID ≥ 10,89 Punkte (ARCHES) bzw. 13,18 Punkte (ENZAMET)

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-PR25 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt. (12, 34)

Sicherheit

Operationalisierung

In den Studien **ARCHES** und **ENZAMET** wurden die UE unter der Behandlung + 30 Tage erhoben. In beiden Studien wurde zur Kodierung der UE das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.0 herangezogen. Die Beurteilung der Schwere der UE basierte in beiden Studien auf dem *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03. Eine detaillierte Operationalisierung der jeweiligen Bestandteile der nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte zur „Sicherheit“ findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4:

- UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- 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 Auswertung)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- SUE (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- 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. (4)

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

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

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (40)
- Methodenpapier 6.0 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße) (4)

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 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (4)

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.

Bei ausreichender Homogenität der Einzelstudien und sofern eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen als methodisch sinnvoll erschien, erfolgte die Durchführung von Meta-Analysen gemäß der Modulvorgabe des G-BA sowie unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG.

Da im Rahmen der Durchführung möglicher Meta-Analysen jeweils nur weniger als fünf Studien quantitativ zusammengefasst werden konnten, wurde ein Modell mit festen Effekten gemäß der Beschreibung in Whitehead et al. 2002 in Betracht gezogen. (41) 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:

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

Im Falle der Verwendung von Modellen mit zufälligen Effekten, bei Vorhandensein von weniger als fünf Studien, ist die Heterogenität nicht mehr mit ausreichender Sicherheit schätzbar, weshalb diese im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt wurden. (4) Zur Berechnung der Meta-Analysen mit festen Effekten wurde die Statistik-Software SAS® Version 9.3 oder höher (*SAS Institute, North Carolina*) verwendet.

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. Innerhalb kontinuierlicher Datenauswertungen wurde auf Basis eines MMRM-Modells eine Darstellung der LS-MD inkl. zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle und p-Wert vorgenommen.

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 jedoch 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. (4) Folglich fand im jeweiligen Endpunktabschnitt eine endpunktspezifische Bewertung der Möglichkeit der Durchführung einer Meta-Analyse sowie deren Heterogenität statt.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse hinsichtlich bestimmter Merkmale zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen ebenso meta-analytisch zusammengefasst, sofern dies methodisch sinnvoll war. Unterschiedliche Effektmodifikationen wurden dabei mittels der Higgins I^2 (Q)-Methode identifiziert. Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von < 0,05, gemäß aktuellem Methodenpapier 6.0 (4), auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen *Forest-Plots* je Subgruppenkategorie dargestellt.

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.

Studie ARCHES

In der Studie ARCHES wurde für die zugrundeliegende Patientenpopulation keine Sensitivitätsanalyse im Studienbericht *a priori* geplant oder beschrieben.

Allerdings wurden für die vorliegende Nutzenbewertung bei zwei Endpunkten Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die beiden nachfolgend aufgeführten Sensitivitätsanalysen werden im entsprechenden Endpunktabschnitt dargestellt. Die Methodik war dabei identisch zur Methodik der Primäranalyse.

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.

Studie ENZAMET

In der Studie ENZAMET wurde keine Sensitivitätsanalyse im Studienbericht geplant und beschrieben.

Analog zur Studie ARCHES wurden für die *post-hoc* analysierten Endpunkte „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ sowie „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ jeweils im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle berücksichtigt. Weiterhin wurde der Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ ergänzend auf Basis der im Studienbericht geplanten Operationalisierung einschließlich bildgebender Verfahren dargestellt:

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

- Der Endpunkt wurde ergänzend analog der Operationalisierung im Studienbericht einschließlich 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.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. 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 **ARCHES** *a priori* definiert:

Endpunkt „radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
- *ECOG-Performance Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- *Gleason Score* (< 8 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- Krankheitslokalisation (nur Knochen vs. nur Weichteilgewebe vs. Knochen und Weichteilgewebe) bei Studienbeginn
- PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Tumorlast (niedrig vs. hoch)
    - nicht durchführbar für die zugrundeliegende Patientenpopulation
- Vorheriger Docetaxel-Gebrauch (ja vs. nein)
- Vorheriger Gebrauch einer ADT oder Orchiektomie (ja vs. nein)

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie **ENZAMET** *a priori* definiert:

Endpunkte: „Gesamtüberleben (OS)“ und „Zeit bis zur PSA-Progression“:

- 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)
    - nicht durchführbar für die zugrundeliegende Patientenpopulation
- Antiresorptive Therapie (nein vs. ja)
- ACE-27 (0–1 vs. 2–3)
- Vorherige lokale Behandlung (ja vs. fehlend)
- Viszerale Erkrankung (nein vs. ja)
    - nicht durchführbar für die zugrundeliegende Patientenpopulation
- 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* für die Studien ARCHES und ENZAMET durchgeführt:

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

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Während in der Studie ARCHES eine Altersunterteilung < 65 vs. ≥ 65 Jahre *a priori* im statistischen Analyseplan (SAP) definiert worden war, lag diese in der Studie ENZAMET bei < 70 vs. ≥ 70 Jahre. Im Rahmen der *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine einheitliche Altersunterteilung < 75 vs. ≥ 75 Jahre gewählt.

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

In der Studie ARCHES und ENZAMET wurde eine Regionseinteilung nach Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt bzw. Australien/Neuseeland *a priori* im 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)

Eine Subgruppenanalyse nach Tumorlast konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet B nicht durchgeführt werden, da die zugrundeliegende Patientenpopulation ausschließlich Patienten mit niedriger Tumorlast umfasst.

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-Kurven ergänzt.

Für Subgruppenanalysen 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.

Für das RR, die OR sowie die ARR liegt dasselbe Modell unter Berücksichtigung der Subgruppenvariable zugrunde. Der Interaktionseffekt wurde mittels der Higgins I^2 (Q)-Methode berechnet.

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 aktuellem Methodenpapier 6.0 (4), auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (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 gemäß clinicaltrials.gov: 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 gemäß clinicaltrials.gov: Juni 2024 (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 gemäß clinicaltrials.gov: 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	Zulassungs-studie (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.*“). (42) Daher erfolgt die gemeinsame Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Enzalutamid 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 4-8 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 4-8 geben den Stand zum 01.04.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: 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)	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt (Es liegen noch keine Ergebnisse und damit auch noch kein Studienbericht vor)
2013-083 (NCT02058706)	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt (Es liegen keine Ergebnisse zur relevanten Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast sowie auch kein Studienbericht vor)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

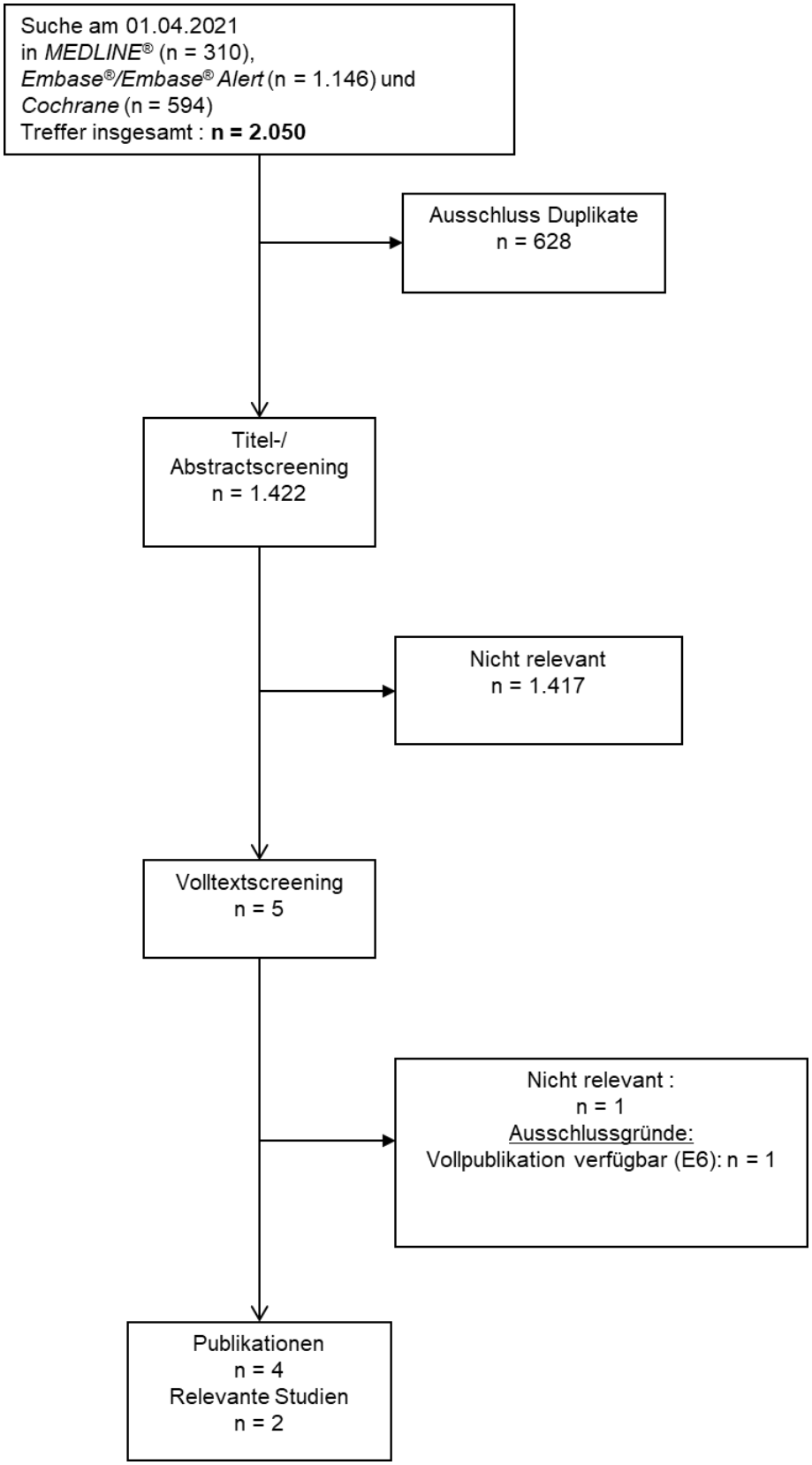


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (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 E6 (Vollpublikation verfügbar bzw. Publikation zur relevanten Patientenpopulation mit niedriger Tumorlast) verletzte. Somit liegen vier relevante Publikationen, zugehörig zu zwei Studie, 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 (7)

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. (43)

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. (44)

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. (8)

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 4-8) 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 4-10: 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)
ARCHES (9785-CL-0335)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02677896 (45) **EU Clinical Trials Register:** 2015-003869-28 (46) **ICTRP Search Portal:** DRKS00010483 (47) EUCTR: 2015-003869-28-NL (48) **AMIce:** EUCTR2015-003869-28 (49)	ja	ja (7, 43, 44)	laufend
China ARCHES (9785-CL-0336)	**ClinicalTrials.gov:** NCT04076059 (50) **ICTRP Search Portal:** NCT04076059 (51)	ja	nein	laufend

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 (52) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (53) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (54) EUCTR2014-003190-42-IE (55) ACTRN12614000110684 (56)	ja	ja (8)	laufend
2013-083 (NCT02058706)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02058706 (57) **ICTRP Search Portal:** NCT02058706 (58)	ja	ja	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. Abkürzungen: AMIce: Arzneimittel-Informationssystem; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 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 4-8) 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 4-11: 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)
ARCHES (9785-CL-0335)	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
China ARCHES (9785-CL-0336)	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	nein	ja
ENZAMET	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja	ja
2013-083 (NCT02058706)	keine relevanten Ergebnisse identifiziert	ja	ja[b]	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA

b: Publikation beinhaltet keine gesonderte Auswertung der relevanten Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-11 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 4-12: 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)						
ARCHES[e]	ja	ja	nein	ja (59)	**ClinicalTrials.gov** NCT02677896 (45) **EU Clinical Trials Register:** 2015-003869-28 (46) **ICTRP Search Portal:** DRKS00010483 (47) EUCTR: 2015-003869-28-NL (48) **AMIce:** EUCTR2015-003869-28 (49)	ja (7, 43, 44)

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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ENZAMET (ANZUP 1304)	ja	nein	ja	ja (60)	**ClinicalTrials.gov:** NCT02446405 (52) **EU Clinical Trials Register:** 2014-003190-42 (53) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2014-003190-42-GB (54) EUCTR2014-003190-42-IE (55) ACTRN12614000110684 (56)	ja (8)

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 4.3.1.4 (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.

e: Verabreichung der konventionellen ADT als Basistherapie neben der Placebo-Gabe.

Abkürzungen: AMIce: Arzneimittel-Informationssystem; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*

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 4-13: 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**
ARCHES (45, 59)	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, multinational, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC <u>Hier im speziellen:</u> Erwachsene Männer mit mHSPC, die eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast zu Studienbeginn aufweisen	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 = 194; mITT); 2. Placebo + ADT (N = 175; mITT)	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	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) • Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) • Zeit bis zur Kastrationsresistenz • Symptomatik/ gesundheits-bezogene Lebensqualität o EORTC QLQ-PR25 o FACT-P o EQ-5D-5L o Zeit bis zur

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
				lokalisiert werden konnte, bei Tod, bei Widerruf der Einwilligung seitens des Patienten, nach finaler Analyse des OS 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 Sicherheits-Nachbeobachtung. *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 QoL erhoben.		Verschlechterung der Harnsymptome • 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 (52, 60)	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 und eine niedrige Tumorlast aufweisen	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 = 195; mITT); 2. NSAA + ADT (N = 195; 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 den Patienten, fortgesetzt. Weiterhin sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgebrochen werden, wenn eine verbotene Begleitmedikation	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/ gesundheits-bezogene Lebensqualität o EORTC QLQ-C30 o EORTC QLQ-

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
				notwendig wurde oder eine Nichteinhaltung des Protokolls 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 Langzeit-nachbeobachtung alle 12 Wochen ± 2 Wochen vorgesehen, um den Patientenstatus sowie die nachfolgende Therapie gegen das Prostatakarzinom zu erfassen.		PR25 ○ EQ-5D-5L • 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.*“). (42) 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*; EMA: *European Medicines Agency*; 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*; ICR: *Independent Central Review*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mITT: Modifizierte ITT (*modified* ITT); NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PCWG2: *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*; OS: Gesamtüberleben; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; PSA: Prostataspezifisches-Antigen; QoL: Lebensqualität (*Quality of Life*); RCT: *Randomized Controlled Trial*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; UE Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-14: 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.***
ARCHES (59)	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	Enzalutamid + ADT	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-Induktionspotential 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	**Enzalutamid + ADT**	**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; • Palliativ 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	**Enzalutamid + ADT**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ENZAMET (60)	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	**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) • Andere zugelassene Wirkstoffe

Studie	Enzalutamid + ADT	Vergleichsgruppe	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			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; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; 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; UE Unerwünschtes Ereignis; UGT: UDP-Glycosyltransferase; ULN: *Upper Limit of Normal*

Tabelle 4-15: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ARCHES (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 194	N = 175
Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum	69,0 (7,53) 70,0 46,0 88,0	70,0 (8,23) 71,0 43,0 90,0
Herkunft, n (%)	N = 188	N = 170
kaukasisch schwarz / afroamerikanisch asiatisch andere fehlend (bezogen auf mITT)	163 (86,7) 3 (1,6) 22 (11,7) 0 (0,0) 6 (3,1)	137 (80,6) 3 (1,8) 30 (17,6) 0 (0,0) 5 (2,9)
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn, n (%)	N = 194	N = 175
Status 0 Status 1	168 (86,6) 26 (13,4)	140 (80,0) 35 (20,0)
Region, n (%)	N = 194	N = 173
Nordamerika Europa Rest der Welt	33 (17,0) 112 (57,7) 49 (25,3)	25 (14,3) 99 (56,6) 51 (29,1)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)	N = 188	N = 138
< 8 ≥ 8	62 (33,0) 126 (67,0)	66 (38,2) 107 (61,8)
Tumorlast, n (%)	N = 194	N = 175
niedrig hoch	194 (100,0) 0 (0,0)	175 (100,0) 0 (0,0)
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie mit Docetaxel, n (%)	N = 194	N = 175
keine 1 bis 5 Zyklen 6 Zyklen	174 (89,7) 1 (0,5) 19 (9,8)	151 (86,3) 4 (2,3) 20 (11,4)
Vorherige Therapie mit einer ADT, n (%)	N = 194	N = 175
keine ≤ 3 Monate > 3 Monate	14 (7,2) 151 (77,8) 29 (14,9)	23 (13,1) 121 (69,1) 31 (17,7)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	N = 193	N = 175
Mittelwert (SD)	24,57 (42,782)	25,88 (45,329)
Median	3,78	3,88
Minimum	0,5	0,6
Maximum	238,3	208,4
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	N = 187	N = 174
Mittelwert (SD)	4,01 (9,176)	3,87 (11,148)
Median	2,30	2,05
Minimum	0,4	0,2
Maximum	82,8	141,2
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR, n (%)	N = 194	N = 175
Knochen	102 (52,6)	79 (45,1)
Weichteilgewebe	34 (17,5)	33 (18,9)
Knochen und Weichteilgewebe	58 (29,9)	63 (36,0)
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, basierend auf ICR, n (%)	N = 160	N = 142
eine	56 (35,0)	52 (36,6)
2 bis 4	87 (54,4)	72 (50,7)
5 bis 9	15 (9,4)	15 (10,6)
10 bis 19	2 (1,3)	2 (1,4)
≥ 20	0 (0,0)	1 (0,7)
Vorherige Bestrahlung, n (%)	N = 194	N = 175
ja	43 (22,2)	38 (21,7)
nein	151 (77,8)	137 (78,3)
Bestrahlte Regionen, n (%)	N = 194	N = 175
Knochen	5 (2,6)	5 (2,9)
Lymphknoten	1 (0,5)	2 (1,1)
Prostata	32 (16,5)	26 (14,9)
Knochenmark	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	9 (4,6)	10 (5,7)
Vorherige Operation, n (%)	N = 194	N = 175
ja	67 (34,5)	52 (29,7)
nein	127 (65,5)	123 (70,3)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%)	N = 194	N = 175
radikale Prostatektomie	36 (18,6)	35 (20,0)
bilaterale Orchiektomie	3 (1,5)	4 (2,3)
transurethrale Resektion der Prostata	18 (9,3)	8 (4,6)
Kryoablation	1 (0,5)	0 (0,0)
Beckenlymphknotendissektion	7 (3,6)	3 (1,7)
Sonstiges	18 (9,3)	16 (9,1)
Quelle: (61) 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 4-16: Charakterisierung der relevanten Patientenpopulation für direkte Vergleiche – Studie ENZAMET (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)	N = 195	N = 195
Mittelwert (SD)	68,8 (7,30)	69,1 (7,51)
Median	69,0	70,0
Minimum	51,0	50,0
Maximum	89,0	85,0
ECOG *Performance Status* bei Studienbeginn n (%)	N = 195	N = 195
Status 0	154 (79,0)	160 (82,1)
Status 1	39 (20,0)	34 (17,4)
Status 2	2 (1,0)	1 (0,5)
Region n (%)	N = 195	N = 195
Nordamerika	36 (18,5)	50 (25,6)
Europa	29 (14,9)	24 (12,3)
Rest der Welt	130 (66,7)	121 (62,1)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)	N = 195	N = 195
< 8	83 (42,6)	76 (39,0)
≥ 8	104 (53,3)	100 (51,3)
unbekannt	8 (4,1)	19 (9,7)
Tumorlast, n (%)	N = 195	N = 195
niedrig	195 (100,0)	195 (100,0)
hoch	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Medizinische Vorgeschichte		
Vorherige Therapie mit einer ADT, n (%)	N = 195	N = 195
keine	166 (85,1)	176 (90,3)
≤ 3 Monate	3 (1,5)	3 (1,5)
> 3 Monate	26 (13,3)	16 (8,2)
Dauer der vorliegenden Prostatakarzinom-Erkrankung (Monate)	N = 191	N = 188
Mittelwert (SD)	39,30 (49,614)	31,13 (41,035)
Median	7,49	7,67
Minimum	0,5	0,3
Maximum	215,9	228,2
Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (Monate)	N = 193	N = 193
Mittelwert (SD)	3,62 (10,435)	3,45 (9,264)
Median	1,68	1,91
Minimum	0,0	0,1
Maximum	121,4	117,5
Lokalisation der Fernmetastase, basierend auf ICR, n (%)	N = 195	N = 195
Knochen	114 (94,2)	132 (96,4)
Weichteilgewebe	4 (3,3)	4 (2,9)
Knochen und Weichteilgewebe	3 (2,5)	1 (0,7)
fehlend[a]	74	58
Ort der Fernmetastase, basierend auf ICR, n (%; Mehrfachnennung möglich)	N = 121	N = 137
Knochen	117 (60,0)	133 (68,2)
Lunge	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleura	1 (0,5)	0 (0,0)
Leber	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniere	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	6 (3,1)	5 (2,6)
Gesamtzahl an Knochenmetastasen, n (%)	N = 195	N = 195
keine	78 (40,0)	62 (31,8)
1 bis 3	102 (52,3)	112 (57,4)
≥ 4	15 (7,7)	21 (10,8)
Vorherige Bestrahlung, n (%)	N = 195	N = 195
ja	75 (38,5)	67 (34,4)
nein	120 (61,5)	128 (65,6)
Vorherige Operation, n (%)	N = 195	N = 195
ja	178 (91,3)	174 (89,2)
nein	17 (8,7)	21 (10,8)

Patientencharakteristika	Enzalutamid + ADT	NSAA + ADT
Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)		
Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%; Mehrfach-nennung möglich)	N = 195	N = 195
radikale Prostatektomie	67 (34,4)	66 (33,8)
bilaterale Orchiektomie	1 (0,5)	2 (1,0)
transurethrale Resektion der Prostata	19 (9,7)	26 (13,3)
Biopsie	125 (64,1)	118 (60,5)
Sonstiges	11 (5,6)	9 (4,6)

Quelle: (62)

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 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 1. 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 4-17). 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 Knochenstruktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befinden musste.

Tabelle 4-17: Alle in die ARCHES-Studie eingeschlossenen, randomisierten Patienten, dargestellt nach Ländern (ITT-Population)

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)

Quelle: (59)
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung

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 UE 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. (59) Folglich wurde in der Studie ARCHES das Kriterium einer beibehaltenden ADT in beiden Behandlungsarmen adäquat erfüllt und trifft ebenso auf die Patienten mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn zu (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-15).

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das rPFS, basierend auf dem *Independent Central Review* [ICR]), definiert anhand der RECIST Version 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“, „Zeit bis zur PSA-Progression (Kriterien der *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2 [PCWG2])“, die „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“, die „Objektive Ansprechrate“, „Schmerz (BPI-SF)“ sowie die „Sicherheit“.

Fallzahlplanung

Die finale Analyse des primären Endpunkts 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“ *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 der gesamten 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 OS 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 3). 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.

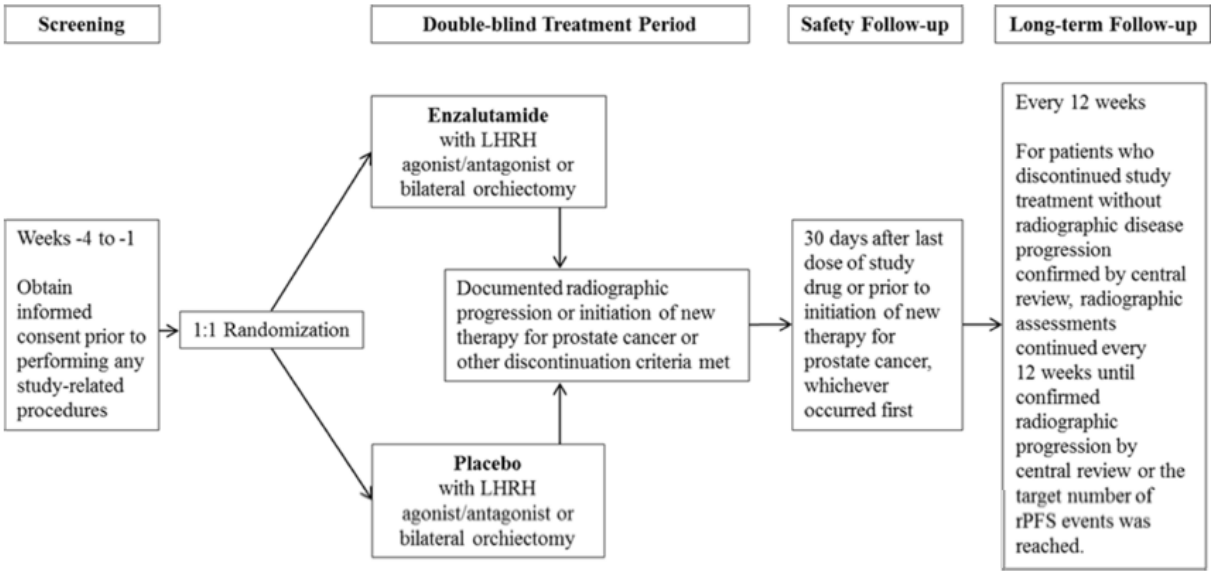


Abbildung 3: Schema der Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (59)

Optional können die Patienten mit Erreichen des primären Endpunkts und nach Empfehlung des *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) an einer *Open-label Extension*-Periode der ARCHES-Studie teilnehmen (siehe Abbildung 4). Die Ergebnisse liegen noch nicht vor, der zugrundeliegende Studienbericht der ARCHES-Studie beinhaltet gegenwärtig den 1. Datenschnitt.

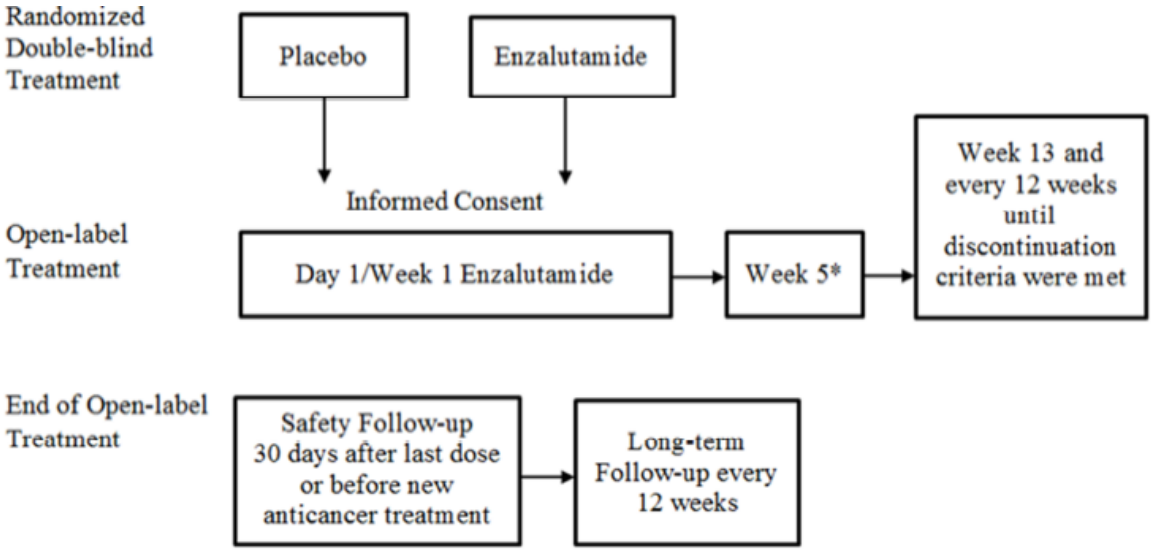


Abbildung 4: *Open-label Extension* der Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (59)

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 4-18).

Tabelle 4-18: 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: (59)

Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung

Charakterisierung der Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogene Patientenpopulation wurde die Studienpopulation der Studie ARCHES auf die Patienten mit einer bestätigten Metastasierung (basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei *Screening*) sowie einer niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn eingeschränkt. Demnach umfasste die sogenannte modifizierte ITT-Population (mITT) 194 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 175 Patienten (Placebo + ADT) bzw. 192 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 174 Patienten (Placebo + ADT) in der modifizierten *Safety*-Population.

Die Tabelle 4-15 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte für die zugrundeliegende Population in beiden Behandlungsarmen der ARCHES-Studie weitgehend vergleichbar und ausgeglichen waren.

Im Median betrug das Alter 69,0 Jahre (Enzalutamid + ADT) bzw. 70,0 Jahre (Placebo + ADT). Die meisten Patienten waren kaukasischer (86,7 % [Enzalutamid + ADT] versus 80,6 % [Placebo + ADT]), der restliche Anteil an Patienten mit 11,7 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 17,6 % (Placebo + ADT) fast ausschließlich asiatischer Herkunft. Betrachtet man die regionale Verteilung der Patienten, so waren mehr als die Hälfte der Patienten mit 57,7 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 56,6 % (Placebo + ADT) in Europa lokalisiert und der zweitgrößte Anteil im Rest der Welt, außerhalb von Europa und Nordamerika, (25,3 % [Enzalutamid + ADT] versus 29,1 % [Placebo + ADT]). Generell wies die zugrundeliegende Population einen guten ECOG *Performance Status* auf. So konnten nur 13,4 % [Enzalutamid + ADT] versus 20,0 % [Placebo + ADT] der Patienten dem Status 1 zugeordnet werden, alle anderen Patienten wiesen den Status 0 auf. Hinsichtlich des *Gleason Score* bei Diagnose hatten ungefähr zwei Drittel aller Patienten einen Wert ≥ 8 (67,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 61,8 % [Placebo + ADT]). Nahezu 90 % der Patienten (89,7 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 86,3% [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 (7,2 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 13,1 % [Placebo + ADT]) oder der Beginn dieser lag ≤ 3 Monate (77,8 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 69,1 % [Placebo + ADT]) zurück. Die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinomerkrankung war unter Enzalutamid + ADT mit 24,6 Monaten versus 25,9 Monate (Placebo + ADT) geringfügig kürzer. Vergleichbar war weiterhin zwischen den beiden Behandlungsgruppen die Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (4,0 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,9 Monate [Placebo + ADT]). Unter den mit Enzalutamid + ADT behandelten Patienten hatten 52,6 % Metastasen in den Knochen und 29,9 % Metastasen in Kochen und Weichteilgewebe. Im Placebo + ADT-Arm waren ähnliche Anteile mit 45,1 % (Knochen) und 36,0 % (Knochen und Weichteilgewebe) festzustellen. Zudem hat der Großteil an Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (77,8 %) sowie auch im Placebo + ADT-Arm (78,3 %) keine vorherige Bestrahlung erfahren. Ungefähr zwei Drittel der Patienten erfuhr keine vorherige Operation (65,5 % [Enzalutamid + ADT] versus 70,3 % [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 Studie ARCHES feststellen.

Stellt man die Behandlungsdauern der Patienten mit einer bestätigten Metastasierung und niedriger Tumorlast in der Studie ARCHES gegenüber, so können diese zum vorliegenden Datenschnitt als vergleichbar beurteilt werden. Die mediane Behandlungsdauer im Enzalutamid + ADT-Arm (13,3 Monate) und im Placebo + ADT-Arm (13,7 Monate) unterschied sich um 0,4 Monate. Hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte war die Beobachtungsdauer für das OS (Enzalutamid + ADT: 14,4 Monate; Placebo + ADT: 15,1 Monate) am längsten. Auch diese kann mit einem medianen Unterschied von 0,7 Monaten als vergleichbar angesehen werden. In Bezug auf die restlichen Wirksamkeitsendpunkte war ein medianer Unterschied zwischen 0,0–0,7 Monaten zu erkennen. Für die Beobachtungsdauern der PRO-Endpunkte ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Die *Safety-Reporting-Period* war mit medianen 13,4 Monaten (unter Enzalutamid + ADT) versus medianen 13,9 Monaten (unter Placebo + ADT) geringfügig kürzer im Enzalutamid + ADT-Arm. Der Unterschied spiegelt sich auch in der Sicherheitsperiode nach Patientenjahren (Enzalutamid + ADT: 221,3 Jahre; Placebo + ADT: 197,2 Jahre) wider (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: 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	194	N = 192 (2 fehlend) 13,3 13,7 (5,07) 1/27	175	N = 174(1 fehlend) 13,7 13,4 (4,92) 0/25
Behandlungsdauer – m*Safety* Population	192	13,3 13,7 (5,07) 1/27	174	13,7 13,4 (4,92) 0/25
Beobachtungsperioden				
Gesamtüberleben[a] – mITT Population	194	14,4 14,7 (4,47) 2/27	175	15,1 14,8 (4,34) 0/26
Radiographisches progressionsfreies Überleben[b] – mITT Population	194	13,6 12,9 (4,81) 0/25	175	13,6 12,3 (4,76) 0/23
Klinisches progressionfreies Überleben[c] – mITT Population	194	11,5 12,5 (4,96) 0/25	175	11,4 12,1 (4,78) 0/22

Studie ARCHES	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**Placebo + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Zeit bis zur Kastrationsresistenz, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zum SSE[d] – mITT Population	194	13,8 13,5 (4,66) 0/25	175	13,8 13,7 (4,46) -1/26
Zeit bis zur PSA-Progression[e] – mITT Population	194	12,6 12,6 (4,94) 0/25	175	12,7 12,4 (4,58) 0/22
Zeit bis zur Schmerzprogression[f] – mITT Population	194	11,5 12,5 (4,91) 0/25	175	11,5 12,1 (4,78) 0/22
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P[f] – mITT Population	194	11,5 12,5 (4,91) 0/25	175	11,5 12,1 (4,78) 0/22
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 und EQ-5D[f] – mITT Population	194	11,5 12,5 (4,96) 0/25	175	11,4 12,1 (4,78) 0/22
Safety Reporting Period – m*Safety* Population	192	13,4 13,8 (4,95) 1/27	174	13,9 13,6 (4,74) 1/25
Safety Reporting Period basierend auf Patientenjahren – m*Safety* Population	192	221,3	174	197,2

Quelle: (61)

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 BPI-Frage 3-Beurteilung, EORTC Harnwegs- und Darmsymptome-Beurteilung oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

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

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

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

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; BPI: *Brief Pain* Inventory; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; 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*; 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*; PRO: *Patient Reported Outcomes*;

Studie **ARCHES**	**N**	**Enzalutamid + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.** **(Monate)**	**N**	**Placebo + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.** **(Monate)**
PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis.				

Insgesamt behielten auf Basis der mITT-Population 162 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (83,5 %) und 127 Patienten im Placebo + ADT-Arm (72,6 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 14. Oktober 2018 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 30 Patienten (15,5 %) und in der Kontrollgruppe fast doppelt so viele Patienten die Studienmedikation (47 Patienten; 26,9 %) 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 (63,8 % versus 30,0 %; siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

	Enzalutamid + ADT **(N = 194)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 175)** **n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	162 (83,5)	127 (72,6)
abgebrochen	30 (15,5)	47 (26,9)
keine Studienmedikation erhalten	2 (1,0)	1 (0,6)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	8 (26,7)	10 (21,3)
Tod	3 (10,0)	1 (2,1)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Krankheitsprogression	9 (30,0)	30 (63,8)
Protokollverletzung	1 (3,3)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	8 (26,7)	4 (8,5)
Andere Gründe	1 (3,3)	2 (4,3)
Quelle: (61) Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.		

Tabelle 4-21: 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 = 192)	Placebo + ADT (N = 174)
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	191 (99,5 %)	173 (99,4 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	188 (97,9 %)	170 (97,7 %)
Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-Analoga (ATC: L02AE)	166 (86,5 %)	148 (85,1 %)
Leuprorelin	92 (47,9 %)	68 (39,1 %)
Goserelin	41 (21,4 %)	46 (26,4 %)
Triptorelin	34 (17,7 %)	37 (21,3 %)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (ATC: L02BX)	32 (16,7 %)	35 (20,1 %)
Degarelix	32 (16,7 %)	35 (20,1 %)
Analgetika (ATC: N02)	99 (51,6 %)	92 (52,9 %)
Salicylsäure und Derivate (ATC: N02BA)	60 (31,3 %)	42 (24,1 %)
Acetylsalicylsäure	55 (28,6 %)	39 (22,4 %)
Anilide (ATC: N02BE)	40 (20,8 %)	39 (22,4 %)
Paracetamol	40 (20,8 %)	39 (22,4 %)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensinsystem (ATC: C09)	98 (51,0 %)	74 (42,5 %)
ACE-Hemmer, rein (ATC: C09AA)	50 (26,0 %)	36 (20,7 %)
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, rein (ATC: C09CA)	37 (19,3 %)	22 (12,6 %)
Stomatologika (ATC: A01)	85 (44,3 %)	74 (42,5 %)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AD)	80 (41,7 %)	70 (40,2 %)
Acetylsalicylsäure	55 (28,6 %)	39 (22,4 %)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (ATC: M02)	87 (45,3 %)	79 (45,4 %)
Zubereitungen mit Salicylsäure-Derivaten (ATC: M02AC)	59 (30,7 %)	39 (22,4 %)
Acetylsalicylsäure	55 (28,6 %)	39 (22,4 %)
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung (ATC: M02AA)	31 (16,1 %)	45 (25,9 %)
Ibuprofen	12 (6,3 %)	18 (10,3 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 174)
Ophthalmika (ATC: S01)	77 (40,1 %)	81 (46,6 %)
Andere Ophthalmika (ATC: S01XA)	36 (18,8 %)	42 (24,1 %)
Corticosteroide, rein (ATC: S01BA)	24 (12,5 %)	20 (11,5 %)
Nichtsteroidale Antiphlogistika (ATC: S01BC)	19 (9,9 %)	21 (12,1 %)
Antithrombotische Mittel (ATC: B01)	78 (40,6 %)	66 (37,9 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (ATC: B01AC)	63 (32,8 %)	45 (25,9 %)
Acetylsalicylsäure	55 (28,6 %)	39 (22,4 %)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (ATC: C10)	77 (40,1 %)	69 (39,7 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC: C10AA)	71 (37,0 %)	61 (35,1 %)
Atorvastatin	42 (21,9 %)	24 (13,8 %)
Mineralstoffe (ATC: A12)	65 (33,9 %)	57 (32,8 %)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und / oder anderen Mitteln (ATC: A12AX)	34 (17,7 %)	26 (14,9 %)
Urologika (ATC: G04)	68 (35,4 %)	57 (32,8 %)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten (ATC: G04CA)	47 (24,5 %)	38 (21,8 %)
Tamsulosin	29 (15,1 %)	21 (12,1 %)
Wirkstoffe für Miktionsbeschwerden und Inkontinenz (ATC: G04BD)	13 (6,8 %)	18 (10,3 %)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (ATC: A02)	50 (26,0 %)	46 (26,4 %)
Protonenpumpenhemmer (ATC: A02BC)	36 (18,8 %)	35 (20,1 %)
Antiphlogistika und Antirheumatika (ATC: M01)	47 (24,5 %)	55 (31,6 %)
Propionsäure-Derivate (ATC: M01AE)	25 (13,0 %)	37 (21,3 %)
Ibuprofen	12 (6,3 %)	18 (10,3 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten (ATC: C07)	44 (22,9 %)	50 (28,7 %)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv (ATC: C07AB)	40 (20,8 %)	41 (23,6 %)
Metoprolol	23 (12,0 %)	16 (9,2 %)
Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC: J01)	41 (21,4 %)	42 (24,1 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 174)
Vitamine (ATC: A11)	45 (23,4 %)	43 (24,7 %)
Vitamin D und Analoga (ATC: A11CC)	29 (15,1 %)	31 (17,8 %)
Calciumkanalblocker (ATC: C08)	38 (19,8 %)	41 (23,6 %)
Dihydropyridin-Derivate (ATC: C08CA)	36 (18,8 %)	37 (21,3 %)
Amlodipin	24 (12,5 %)	28 (16,1 %)
Psycholeptika (ATC: N05)	29 (15,1 %)	35 (20,1 %)
Herztherapie (ATC: C01)	38 (19,8 %)	42 (24,1 %)
Andere Herzmittel (ATC: C01EB)	17 (8,9 %)	24 (13,8 %)
Ibuprofen	12 (6,3 %)	18 (10,3 %)
Otologika (ATC: S02)	34 (17,7 %)	32 (18,4 %)
Antidiabetika (ATC: A10)	33 (17,2 %)	41 (23,6 %)
Biguanide (ATC: A10BA)	26 (13,5 %)	29 (16,7 %)
Metformin	26 (13,5 %)	29 (16,7 %)
Vasoprotektoren (ATC: C05)	39 (20,3 %)	31 (17,8 %)
Rhinologika (ATC: R01)	33 (17,2 %)	26 (14,9 %)
Corticosteroide (ATC: R01AD)	20 (10,4 %)	12 (6,9 %)
Hals- und Rachentherapeutika (ATC: R02)	25 (13,0 %)	36 (20,7 %)
Andere Hals- und Rachentherapeutika (ATC: R02AX)	16 (8,3 %)	32 (18,4 %)
Ibuprofen	12 (6,3 %)	18 (10,3 %)
Diuretika (ATC: C03)	30 (15,6 %)	32 (18,4 %)
Mittel gegen Obstipation (ATC: A06)	23 (12,0 %)	26 (14,9 %)
Andere Gynäkologika (ATC: G02)	33 (17,2 %)	32 (18,4 %)
Antiinflammatorische Wirkstoffe zur vaginalen Verabreichung (ATC: G02CC)	21 (10,9 %)	23 (13,2 %)
Ibuprofen	12 (6,3 %)	18 (10,3 %)
Homöopathische Zubereitungen (ATC: V91)	29 (15,1 %)	37 (21,3 %)
Homöopathische Zubereitungen (ATC: V91)	29 (15,1 %)	37 (21,3 %)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (ATC: R03)	29 (15,1 %)	20 (11,5 %)
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen (ATC: S03)	25 (13,0 %)	21 (12,1 %)
Antidiarrhoika und intestinale	31 (16,1 %)	21 (12,1 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 174)
Antiphlogistika / Antiinfektiva (ATC: A07)		
Lokalwirksame Corticosteroide (ATC: A07EA)	20 (10,4 %)	11 (6,3 %)
Corticosteroide dermatologische Zubereitungen (ATC: D07)	24 (12,5 %)	19 (10,9 %)
Andere Dermatika (ATC: D11)	21 (10,9 %)	26 (14,9 %)
Andere Dermatika (ATC: D11AX)	19 (9,9 %)	26 (14,9 %)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika (ATC: G01)	26 (13,5 %)	32 (18,4 %)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung (ATC: H02)	23 (12,0 %)	20 (11,5 %)
Glucocorticoide (ATC: H02AB)	23 (12,0 %)	20 (11,5 %)
Alle übrigen therapeutischen Mittel (ATC: V03)	24 (12,5 %)	16 (9,2 %)
Husten- und Erkältungsmittel (ATC: R05)	24 (12,5 %)	15 (8,6 %)
Blutersatzmittel und Perfusionslösung (ATC: B05)	19 (9,9 %)	23 (13,2 %)
Elektrolytlösung (ATC: B05BB)	13 (6,8 %)	19 (10,9 %)
Antiemetische Zubereitungen (ATC: B03)	18 (9,4 %)	20 (11,5 %)
Antihypertensiva (ATC: C02)	21 (10,9 %)	15 (8,6 %)
Antibiotika und Chemotherapeutika für den dermatologischen Gebrauch (ATC: D06)	17 (8,9 %)	18 (10,3 %)
Anti-Akne Zubereitungen (ATC: D10)	15 (7,8 %)	20 (11,5 %)
Wirkstoffe für funktionelle gastrointestinale Beschwerden (ATC: A03)	16 (8,3 %)	18 (10,3 %)
Antihistaminika für den systemischen Gebrauch (ATC: R06)	25 (13,0 %)	8 (4,6 %)
Alle anderen nicht therapeutischen Produkte (ATC: V07)	13 (6,8 %)	18 (10,3 %)

Quelle: (61)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin *Converting* Enzym; ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung.

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 *Data Cut-Offs* war der 28.02.2019. Durchgeführt wurde die Studie ENZAMET an insgesamt 79 Studienzentren in 6 Ländern (siehe Tabelle 4-22). 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. ein 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 4-22: 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: (60)

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; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

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 UE 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, 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.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das 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 Endpunkts war zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 470 Todesfällen geplant

Das Design beinhaltete weiterhin drei formale Interimsanalysen für das OS 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 OS 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 OS 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.

Alle anderen Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS ausgewertet, was dem *Data Cut-Off* am 28.02.2019 entsprach.

Vorherige bzw. begleitende Behandlung und Patientenfluss

Zum Zeitpunkt des *Data Cut-Offs* lag die mediane Behandlungsdauer bei 29,47 Monaten unter Enzalutamid + ADT und 22,06 Monate im NSAA + ADT-Arm (siehe Tabelle 4-23). 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 4-23: 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: (60)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; 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. Die Studienmedikation abgebrochen haben in der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT insgesamt 201 Patienten (35,7 %) und in der NSAA + ADT-Gruppe 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 haben, fast doppelt so hoch wie in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (43,4 % versus 22,6 %; siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: 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: (60)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Charakterisierung der Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Studienpopulation der Studie ENZAMET im Rahmen der relevanten Patientenpopulation auf diejenigen mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast eingegrenzt, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhielten. Dieses Kriterium erfüllten im Enzalutamid + ADT-Arm sowie im NSAA + ADT-Arm jeweils 195 Patienten, welche somit die mITT-Population bilden. Die modifizierte *Safety*-Population umfasste insgesamt 8 Patienten (Enzalutamid + ADT) bzw. 5 Patienten (NSAA + ADT) mehr als die mITT-Population, da diesen Patienten trotz geplanter begleitender Docetaxel-Behandlung keine Dosis verabreicht wurde. Gemäß dem *As treated*-Prinzip werden diese Patienten der jeweiligen ADT-Gruppe im Rahmen der Sicherheitsauswertungen zugeordnet. Demnach beinhaltet die modifizierte *Safety*-Population insgesamt 203 Patienten im Interventionsarm (Enzalutamid + ADT) und 200 Patienten im Kontrollarm (NSAA + ADT). Von den 200 Patienten im Kontrollarm erhielten 198 Patienten Bicalutamid (99,0 %), 3 Patienten Nilutamid (1,5 %), 1 Patient Flutamid (0,5 %), 1 Patient Androcur (0,5 %), 1 Patient Casodex (0,5 %) sowie ein Patient Cyproteron (0,5 %) (beinhaltet Mehrfachzählungen). (62)

Die Tabelle 4-16 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 relevanten Patientenpopulation in der Studie ENZAMET für die Patienten im Interventionsarm 68,8 Jahre und im Kontrollarm 69,1 Jahre. Betrachtet man die regionale Verteilung der Patienten, so waren ungefähr zwei Drittel der Patienten mit 66,7 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 62,1 % (NSAA + ADT) außerhalb von Nordamerika und Europa lokalisiert. Generell wiesen die Patienten einen guten ECOG *Performance Status* auf: Je Behandlungsarm konnte nur ein Fünftel der Patienten dem Status 1 zugeordnet werden (20,0 % [Enzalutamid + ADT] versus 17,4 % [NSAA + ADT]) und 79,0 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 82,1 % (NSAA + ADT) wiesen den Status 0 auf. Mit 1,0 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 0,5 % (NSAA + ADT) besaßen nur wenige Patienten einen ECOG Status von 2. Hinsichtlich des *Gleason Score* bei Diagnose hatten ungefähr die Hälfte der Patienten einen Wert ≥ 8 (53,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 51,3 % [NSAA + ADT]). Bei 4,1 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 9,7 % (NSAA + ADT) der Patienten war der *Gleason Score* unbekannt. Nahezu alle Patienten erhielten entweder keine vorherige Therapie mit einer ADT (85,1 % [Enzalutamid + ADT] vs. 90,3 % [NSAA + ADT]) oder diese lag mehr als drei Monate vor Studienbeginn zurück (13,3 % [Enzalutamid + ADT] vs. 8,2 % [NSAA + ADT]). Die Dauer der vorliegenden Prostatakarzinomerkrankung war unter Enzalutamid + ADT mit 39,3 Monaten versus 31,1 Monate (NSAA + ADT) länger. Vergleichbar war zwischen den beiden Behandlungsgruppen die Dauer der vorliegenden metastasierten Erkrankung (3,6 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,5 [NSAA + ADT]). Unter den mit Enzalutamid + ADT behandelten Patienten hatten 60,0 % Metastasen in den Knochen. Im NSAA + ADT-Arm war ein ähnlicher Anteil mit 68,2 % (Knochen) festzustellen. 52,3 % zu Enzalutamid + ADT sowie 57,4 % in den Kontrollarm randomisierte Patienten hatten ein bis drei Knochenmetastasen.

Ungefähr zwei Drittel der relevanten Patientenpopulation wies keine vorherige Bestrahlung auf (61,5 % [Enzalutamid + ADT] versus 65,6 % [NSAA + ADT]). Mehr als 80 % der Patienten haben im Enzalutamid + ADT-Arm (91,3 %) sowie auch im NSAA + ADT-Arm (89,2 %) eine vorherige Operation erfahren. Insgesamt lassen sich demnach hinsichtlich der überwiegenden Anzahl an Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der relevanten Patientenpopulation der ENZAMET-Studie feststellen.

Vergleicht man die Behandlungsdauern der relevanten Patientenpopulation in der Studie ENZAMET, so ist diese im Enzalutamid + ADT-Arm im Median um 5,8 Monate länger als im Kontrollarm (30,9 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 25,1 Monate [NSAA + ADT]). Bei den Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte zeigten sich längere Beobachtungsdauern unter Enzalutamid + ADT mit medianen 1,9–2,1 Monaten Unterschied. Der Unterschied hinsichtlich der PRO-Endpunkte betrug mediane 5,7 Monate. Wurden die Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm im Median 30,5 Monate hinsichtlich der PRO beobachtet, waren es im Kontrollarm mediane 24,8 Monate. Auch im Rahmen der *Safety-Reporting-Period* ergaben sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese betrug im Enzalutamid + ADT-Arm 31,5 Monate versus 25,9 Monate unter NSAA + ADT, welches in einem Unterschied von 5,6 Monaten resultierte. Bei Betrachtung der *Safety-Reporting-Period* als Patientenjahre, war dieser Unterschied ebenfalls erkennbar (544,8 Jahre [Enzalutamid + ADT] vs. 442,0 Jahre [NSAA + ADT]) (siehe Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Beobachtungszeiten (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der relevanten Patientenpopulation der Studie ENZAMET – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENZAMET	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**NSAA + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Behandlungsdauer				
Behandlungsdauer – mITT Population	195	30,9 32,2 (12,82) 0/58	194[f]	25,1 26,0 (13,67) 1/59
Behandlungsdauer – m*Safety* Population	203	30,9 31,8 (12,99) 0/58	200	24,9 25,6 (13,78) 1/59
Beobachtungsperioden				
Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Zeit bis zum Beginn einer neuen zytotoxischen Chemotherapie[a] – mITT Population	195	34,4 35,9 (10,65) 1/58	195	32,5 33,6 (10,52) 1/59

Studie ENZAMET	**N**	**Enzalutamid + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**	**N**	**NSAA + ADT Median Mittelwert (SD) Min./Max. (Monate)**
Radiographisches progressionsfreies Überleben, Klinisches progressionsfreies Überleben[b] – m*Safety* Population	195	34,4 35,7 (10,67) 1/58	195	32,3 33,3 (10,57) 1/59
PSA-progressionsfreies Überleben[c] *– mITT Population*	195	34,4 35,7 (10,64) 1/58	195	32,3 33,2 (10,75) 1/59
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25[d]	195	30,5 30,8 (12,98) 0/58	195	24,8 24,7 (13,52) 0/59
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D[d]	195	30,5 30,8 (12,98) 0/58	195	24,8 24,8 (13,52) 0/59
Safety Reporting Period[e] – m*Safety* Population	203	31,5 32,2 (13,78) 0/61	200	25,9 26,5 (14,03) 0/60
Safety Reporting Period in Patientenjahren – mSafety Population	203	544,8	200	442,0

Quelle: (62)

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 PSA-Beurteilung oder dem Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.

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

e: 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.

f: mediane Behandlungsdauer bezieht sich auf N = 193 (Angaben zu einem Patienten fehlen)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; 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); 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 in der relevanten Patientenpopulation (mITT-Population) 148 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (75,9 %) und 93 Patienten im NSAA + ADT-Arm (47,7 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28. Februar 2019 die Studienmedikation bei. In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 47 Patienten (24,1 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. In der Kontrollgruppe waren es doppelt so viele Patienten (101 Patienten; 51,8 %). 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 (62,4 % versus 38,3 %; siehe Tabelle 4-26).

Tabelle 4-26: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

	Enzalutamid + ADT (N = 195) n (%)	**NSAA + ADT (N = 195) n (%)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	148 (75,9)	93 (47,7)
abgebrochen	47 (24,1)	101 (51,8)
keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	1 (0,5)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	12 (25,5)	2 (2,0)
Tod	4 (8,5)	1 (1,0)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	18 (38,3)	63 (62,4)
Arztpräferenz	1 (2,1)	23 (22,8)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	8 (17,0)	11 (10,9)
Andere Gründe	4 (8,5)	1 (1,0)

Quelle: (62)

Abkürzung: ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Tabelle 4-27: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 10 % der Patienten der relevanten Patientenpopulation des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie ENZAMET erhielten (modifizierte *Safety*-Population)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid + ADT (N = 203)**	**NSAA + ADT (N = 200)**
Anzahl der Patienten mit mind. einer Begleitmedikation	203 (100,0 %)	199 (99,5 %)
Endokrine Therapie (ATC: L02)	202 (99,5 %)	198 (99,0 %)
Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-Analoga (ATC: L02AE)	194 (95,6 %)	185 (92,5 %)
Goserelin	111 (54,7 %)	104 (52,0 %)
Leuprorelin	78 (38,4 %)	73 (36,5 %)
Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (ATC: L02BX)	18 (8,9 %)	24 (12,0 %)
Degarelix	18 (8,9 %)	24 (12,0 %)
Analgetika (ATC: N02)	52 (25,6 %)	30 (15,0 %)
Salicylsäure und Derivate (ATC: N02BA)	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Acetylsalicylsäure	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Anilide (ATC: N02BE)	23 (11,3 %)	7 (3,5 %)
Paracetamol	23 (11,3 %)	7 (3,5 %)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (ATC: C10)	51 (25,1 %)	33 (16,5 %)
HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC: C10AA)	46 (22,7 %)	28 (14,0 %)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensinsystem (ATC: C09)	43 (21,2 %)	27 (13,5 %)
Antithrombotische Mittel (ATC: B01)	40 (19,7 %)	27 (13,5 %)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (ATC: B01AC)	25 (12,3 %)	19 (9,5 %)
Acetylsalicylsäure	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Stomatologika (ATC: A01)	29 (14,3 %)	25 (12,5 %)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung (ATC: A01AD)	27 (13,3 %)	21 (10,5 %)
Acetylsalicylsäure	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (ATC: A02)	37 (18,2 %)	22 (11,0 %)
Protonenpumpenhemmer (ATC: A02BC)	33 (16,3 %)	18 (9,0 %)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (ATC: M02)	34 (16,7 %)	22 (11,0 %)

Begleitmedikamente	Enzalutamid + ADT (N = 203)	NSAA + ADT (N = 200)
Präparate mit Salicylsäure-Derivaten (ATC: M02AC)	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Acetylsalicylsäure	21 (10,3 %)	17 (8,5 %)
Ophthalmika (ATC: S01)	28 (13,8 %)	23 (11,5 %)
Mineralstoffe (ATC: A12)	27 (13,3 %)	22 (11,0 %)
Vitamine (ATC: alle)	23 (11,3 %)	20 (10,0 %)

Quelle: (62)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen

Vergleichbarkeit der relevanten Patientenpopulationen der Studie ARCHES und ENZAMET

Behandlung

Die zu untersuchende Fragestellung bezieht sich auf die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur ADT (ggf. in Kombination mit einem NSAA), welche, insbesondere bei Patienten mit niedriger Tumorlast, einen hohen Stellenwert in der klinischen Versorgung des mHSPC einnimmt. Der optionale Charakter einer NSAA-Gabe zur ADT, welche auch als MAB bezeichnet wird, ist im Sinne einer patientenindividuellen Bewertung, Entscheidung und Behandlung zu berücksichtigen (siehe detaillierte Ausführungen in Modul 3B).

Mittels der durchgeführten Studienregister- und bibliographischen Recherche konnten insgesamt die beiden relevanten Studien ARCHES und ENZAMET identifiziert werden. Diese ermöglichen sowohl einen Vergleich innerhalb der jeweiligen Studie als auch eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zwischen Enzalutamid gegenüber einer ADT bzw. MAB.

In beiden Studien 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. Grundsätzlich 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 berücksichtigt, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie erhalten haben.

Die Studien ARCHES und ENZAMET werden hinsichtlich der Behandlungen demnach als vergleichbar und hinreichend homogen angesehen.

Demographische Charakteristika der relevanten Patientenpopulationen

Für den direkten Vergleich gegenüber der ADT wurde die Studienpopulation der Studie ARCHES auf diejenigen Patienten mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn eingeschränkt. In der Studie ENZAMET fand hingegen eine Einschränkung auf alle Patienten statt, die keine begleitende Therapie mit Docetaxel erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen.

Die Studienpopulationen in den Studien ARCHES und ENZAMET waren hinsichtlich des Alters vergleichbar. Während das mediane Alter in der Studie ARCHES 69,0 Jahre (Enzalutamid + ADT) bzw. 70,0 Jahre (Placebo + ADT) betrug, lag dieses in der Studie ENZAMET im Median bei 68,8 Jahren im Interventionsarm und 69,1 Jahren im Kontrollarm.

Bedingt durch die primäre Studiendurchführung der Studie ENZAMET in Australien / Neuseeland (66,7 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 62,1 % [NSAA + ADT]) ist der Anteil an europäischen Studienzentren (14,9 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 12,3 % [NSAA + ADT]) geringer als in der Studie ARCHES (57,7 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 56,6 % [Placebo + ADT]) vertreten.

Beide Studienpopulationen wiesen einen guten ECOG *Performance Status* auf. So konnte jeweils nur bei einem Viertel der Patienten ein ECOG Status von 1 (ARCHES: 13,4 % [Enzalutamid + ADT] versus 20,0 % [Placebo + ADT]; ENZAMET: 20,0 % [Enzalutamid + ADT] versus 17,4 % [NSAA + ADT]) beobachtet werden. Zudem wiesen lediglich 1,0 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 0,5 % (NSAA + ADT) der Patienten in 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 (67,0 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 61,8 % [Placebo + ADT]) auf. In der Studie ENZAMET hatten ungefähr die Hälfte der Patienten einen Wert ≥ 8 (53,3 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 51,3 % [NSAA + ADT]).

In der Studie ARCHES erhielt ein etwas höherer Anteil an Patienten eine ADT für mehr als drei Monate vor Studieneinschluss (14,9 % [Enzalutamid + ADT] vs. 17,7 % [Placebo + ADT]) im Vergleich zur Studie ENZAMET (13,3 % [Enzalutamid + ADT] vs. 8,2 % [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: 4,0 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,9 Monate [Placebo + ADT]; ENZAMET: 3,6 Monate [Enzalutamid + ADT] versus 3,5 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 82,5 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 81,1 % (Placebo + ADT) sowie in der Studie ENZAMET bei 96,7 % (Enzalutamid + ADT) bzw. 97,1 % (NSAA + ADT).

Insgesamt lassen sich für die Mehrheit der Charakteristika in der Studie ARCHES und ENZAMET keine bedeutenden Unterschiede feststellen, weshalb die Studien als ausreichend homogen beurteilt werden können.

Studienzeitraum

Während die Randomisierung in die Studie ARCHES zwischen den Jahren 2016 und 2018 stattfand, erstreckte sich die Rekrutierung in die Studie ENZAMET über den Zeitraum von 2014 bis 2017. Aufgrund des ähnlichen und teilweise überlappenden Zeitraums des

Patienteneinschlusses in die beiden Studien ist kein verzerrender Effekt, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen, zu erwarten.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die beiden Studien ARCHES und ENZAMET wurden die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte im Studienbericht definiert bzw. konnten *post-hoc* ausgewertet werden. Diese werden im Rahmen des direkten Vergleiches gegenüber der ADT dargestellt und in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen. Lagen Ergebnisse beider Studien für den jeweiligen Endpunkt vor, wurden diese – sofern methodisch sinnvoll – im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Mortalität

- OS (ARCHES, ENZAMET)

Morbidität

- rPFS (ARCHES, ENZAMET)
- cPFS (ARCHES, ENZAMET)
- Symptomatisches progressionsfreies Überleben (ENZAMET)
- SSE (ARCHES)
- Zeit bis zur PSA-Progression (ARCHES, ENZAMET)
- Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml (ARCHES, ENZAMET)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (ARCHES)
- Schmerz nach BPI-SF (ARCHES)
- Zeit bis zur Kastrationsresistenz (ARCHES)
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (ARCHES, ENZAMET)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (ARCHES, ENZAMET)
- Gesamtansprechrate (ARCHES)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET)

- EQ-5D VAS (ARCHES, ENZAMET)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P (ARCHES)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (ENZAMET)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 (ARCHES, ENZAMET)

Sicherheit

- UE (ARCHES, ENZAMET)
- UE von besonderem Interesse (ARCHES, ENZAMET)
- UE nach SOC und PT (ARCHES, ENZAMET)
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE (ARCHES, ENZAMET)
- Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE (ARCHES, ENZAMET)
- SUE (ARCHES, ENZAMET)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (ARCHES, ENZAMET)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Beide Studien wurden als multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie geplant, weshalb von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird. Auf der anderen Seite gibt es keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der relevanten Patientenpopulation unterscheiden sollten.

Fazit

Insgesamt werden die beiden relevanten Patientenpopulationen als ausreichend homogen beurteilt. Unterschiede und deren möglichen Einflüsse auf die Ergebnisse werden im Rahmen der Heterogenitätsbetrachtung beurteilt.

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 4-28: 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

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 Zwischen- und / oder 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 4-29: 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	Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)	Zeit bis zur PSA-Progression	Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes
ARCHES	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ENZAMET	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja

Studie	Zeit bis zur Schmerzprogression	Schmerz	Zeit bis zur Kastrationsresistenz	Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	Gesamtansprechrate	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
ARCHES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
ENZAMET	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja

Studie	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25	EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ PR25	Unerwünschte Ereignisse	UE von besonderem Interesse
ARCHES	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ENZAMET	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja

Studie	UE nach SOC und PT	Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
ARCHES	ja	ja	ja	ja	ja
ENZAMET	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 4-30: 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 einer bestätigten Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der 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 und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: 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 4-31: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zudem zählt das 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 beeinflussende 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 (OS)“ 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, welche als alle Patienten definiert war, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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).

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 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

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]**
Gesamtüberleben (OS)					
ARCHES	7/194 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/175 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,42; 4,25] p = 0,6210
ENZAMET	15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/195 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,19; 0,66] p = 0,0006
Meta-Analyse					0,48 [0,28; 0,82] p = 0,0080 I^2 = 75 %

Quelle: (63-65)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 34,4 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 32,5 Monaten (NSAA + ADT) ergab sich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]), p = 0,0006). Die Ereignisrate betrug unter Enzalutamid + ADT 7,7 % und unter NSAA + ADT 18,5 %. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28.02.2019 für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT um 64 % reduziert.

Innerhalb der ARCHES-Studie verstarben bis zum Datenschnitt am 14.10.2018 (medianes *Follow-up*: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]) insgesamt 3,6 % (7/194) der Patienten unter einer Enzalutamid + ADT-Therapie und 2,9 % (5/175) der Patienten im Vergleichsarm (Placebo + ADT). Für das OS zeigte sich mit einem *Hazard Ratio* von 1,34 (95 %-KI [0,42; 4,25], p = 0,6210) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Durch die Definition des OS als sekundärem

Studienendpunkt waren zum Zeitpunkt dieser finalen rPFS-Analyse erst 24,6 % der notwendigen Ereigniszahl der finalen OS-Analyse (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) aufgetreten, wodurch der Endpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt 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.“* (2) Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum Gesamtüberleben aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

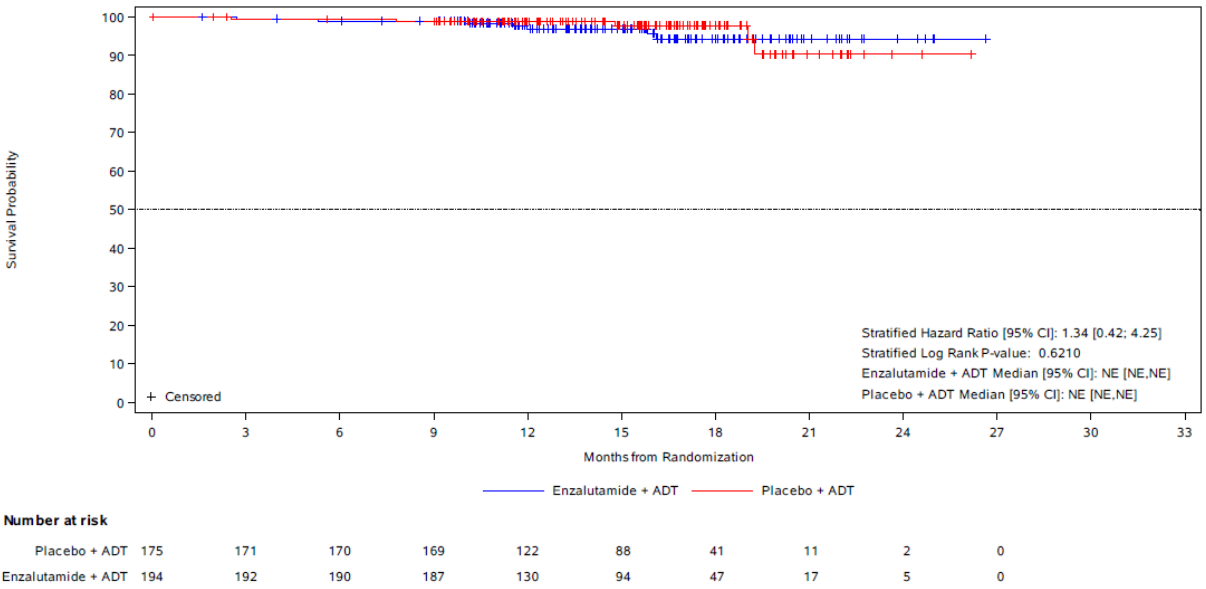


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (66)

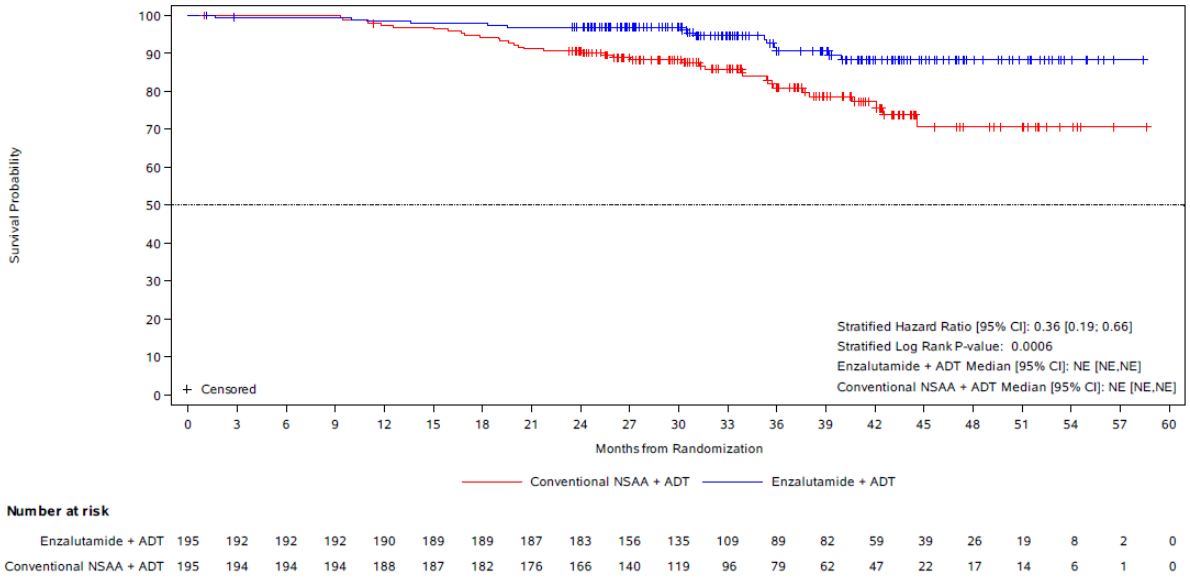


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (67)

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.

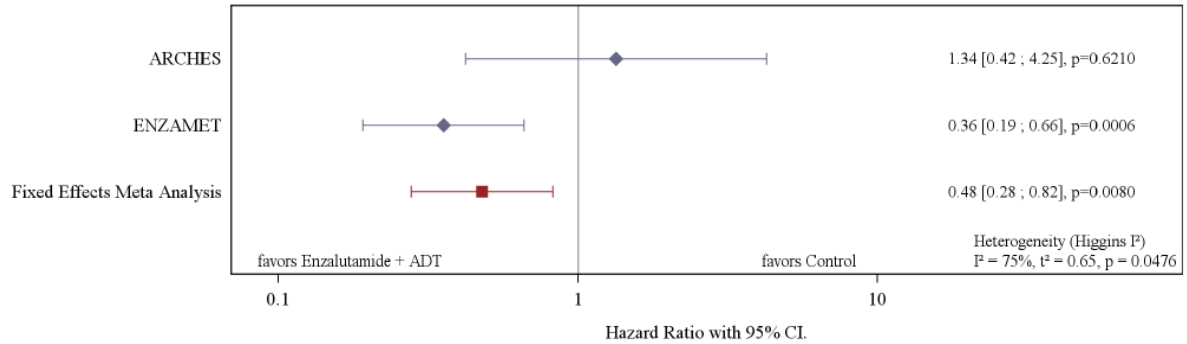


Abbildung 7: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“
Quelle: entnommen aus (68)

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ARCHES und Studie ENZAMET zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ergab sich im Rahmen der durchgeführten Meta-Analyse 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 52 % gegenüber der Vergleichsgruppe (HR = 0,48 (95 %-KI [0,28; 0,82]), p = 0,0080).

Der Test auf Heterogenität deutet mit $I^2 = 75$ % und p = 0,0476 auf eine substanzielle Heterogenität hin (siehe Abbildung 7). Weiterhin ist die Effektrichtung in den beiden Studien unterschiedlich, wobei die Studie ARCHES aufgrund der zur Beurteilung des Gesamtüberlebens noch unzureichenden Beobachtungsdauer und entsprechend geringen Fallzahl 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.

Das Ergebnis der Meta-Analyse wird daher lediglich ergänzend dargestellt. Die Zusatznutzenableitung bei der Mortalität erfolgt ausschließlich anhand des Einzelstudienergebnisses der Studie ENZAMET, da sich gegenwärtig nur auf Basis dieser Studie eine sichere Aussage hinsichtlich des Gesamtüberlebens treffen lässt.

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 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Der Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde definiert als objektiver Nachweis für die radiographische Krankheitsprogression (gemessen durch einen unabhängigen zentralen Review oder Tod). Der objektive Nachweis wurde dabei wie nachfolgend ausgeführt spezifiziert: • Tod aus jeglichem Grund innerhalb von 24 Wochen (zwei Scan-Zyklen) nach Absetzen des Prüfpräparats • Eine radiographische Progression war definiert nach RECIST Version 1.1 für Weichteilerkrankungen oder das Auftreten von zwei oder mehr neuen Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie (gemäß *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* 2-Kriterien). Das rPFS 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 nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, gemessen. Bei Patienten ohne ein rPFS-Ereignis wurde das rPFS zum Datum 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. Während der Behandlung fand eine Untersuchung des rPFS zu Woche 13 und darauffolgend alle 12 Wochen statt. Patienten, die nach Abbruch der Studienmedikation in die Langzeitnachbeobachtung übergingen und noch kein rPFS-Ereignis aufwiesen, wurden weiterhin alle 12 Wochen hinsichtlich einer radiographischen Progression untersucht bis diese vom unabhängigen Review-Komitee bestätigt wurde oder die Anzahl der notwendigen rPFS-Ereignisse bereits erreicht war. 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	Der Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde *post-hoc* definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Krankheitsprogression bestätigt anhand von bildgebenden Maßnahmen 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

Studie	Operationalisierung
	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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; 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 4-34: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 „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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ 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.

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. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig 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 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel *(Time-to-Event*-Analyse)

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]**
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)					
ARCHES	13/194 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/175 (24,6)	22,11 [19,45; n. e.]	0,25 [0,13; 0,46] p < 0,0001
ENZAMET	19/195 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/195 (27,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,16; 0,47] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,26 [0,18; 0,40] p < 0,0001 I^2 = 0 %

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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 rPFS wurde in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe der Studie ARCHES zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht (95 %-KI [n. e.; n. e.]). Das mediane rPFS in der Placebo + ADT-Gruppe betrug 22,11 Monaten (95 %-KI [19,45; n. e.]). Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,25 (95 %-KI [0,13; 0,46], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid + ADT-Gruppe. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Enzalutamid + ADT somit ein um 75 % reduziertes Risiko für eine radiographische Progression oder Tod im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Einzelkomponenten des Endpunkts rPFS in der Studie ARCHES sind der Tabelle 4-36 zu entnehmen. Da lediglich bei 2 Patienten (Enzalutamid + ADT) bzw. 3 Patienten (Placebo + ADT) das Ereignis Tod früher als eine Krankheitsprogression eingetreten ist, ist das Ergebnis des kombinierten Endpunkts nahezu identisch mit der Einzelkomponente einer radiographischen Progression (HR = 0,23 (95 %-KI [0,12; 0,44], p < 0,0001).

Auch in der Studie ENZAMET war hinsichtlich des radiographischen progressionsfreien Überlebens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT zu beobachten (HR = 0,28 (95 %-KI [0,16; 0,47]), p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT senkte das Risiko für eine radiographische Progression um 72 % gegenüber einer Behandlung mit einem NSAA + ADT. Da die zugehörige Operationalisierung zur Studie ENZAMET ausschließlich eine radiographische Progression beinhaltet, können nachfolgend keine Einzelkomponenten ausgewiesen werden.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES)

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]**
Einzelkomponente – Radiographische Progression					
ARCHES	11/194 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/175 (22,9)	22,11 [19,45; n. e.]	0,23 [0,12; 0,44] p < 0,0001
Einzelkomponente – Tod					
ARCHES	2/194 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/175 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,09; 3,13] p = 0,4702

Quelle: (71)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

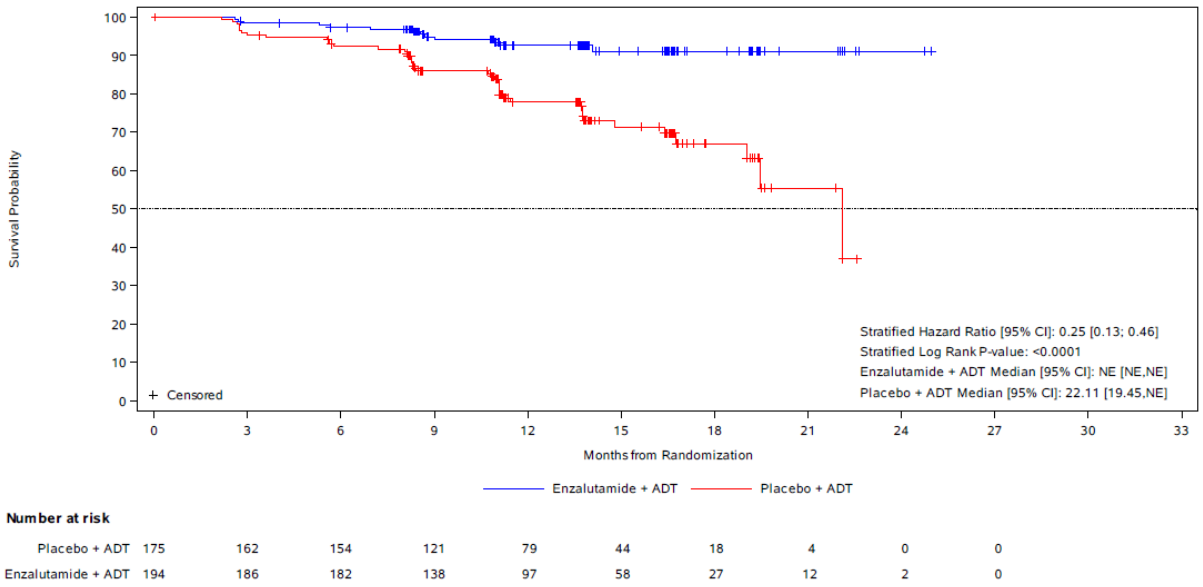


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

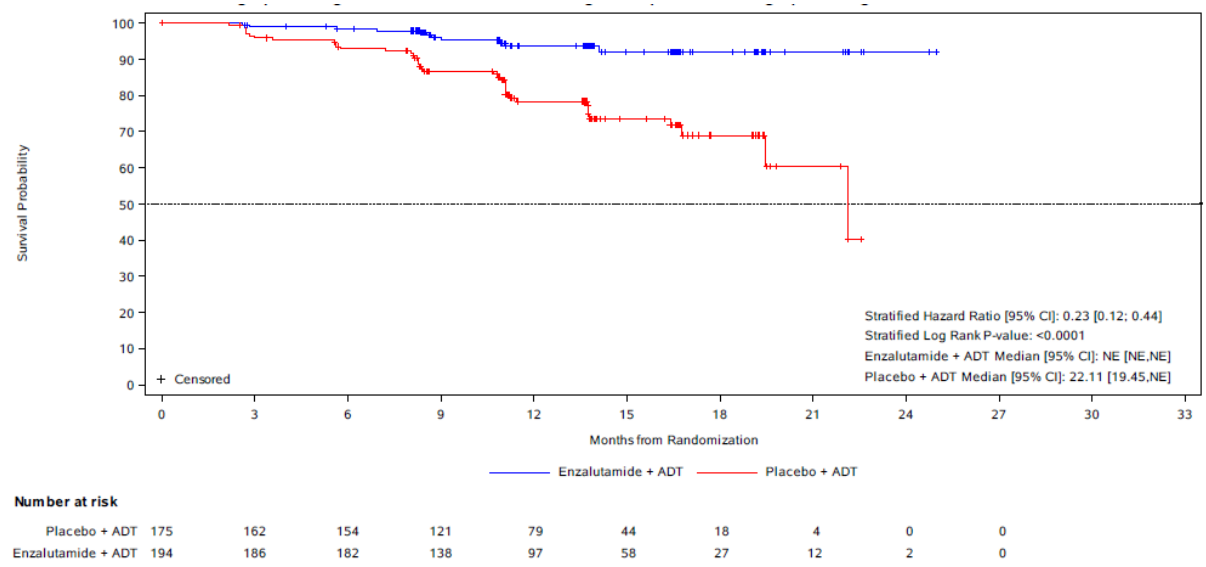


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Einzelkomponente radiographische Progression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)

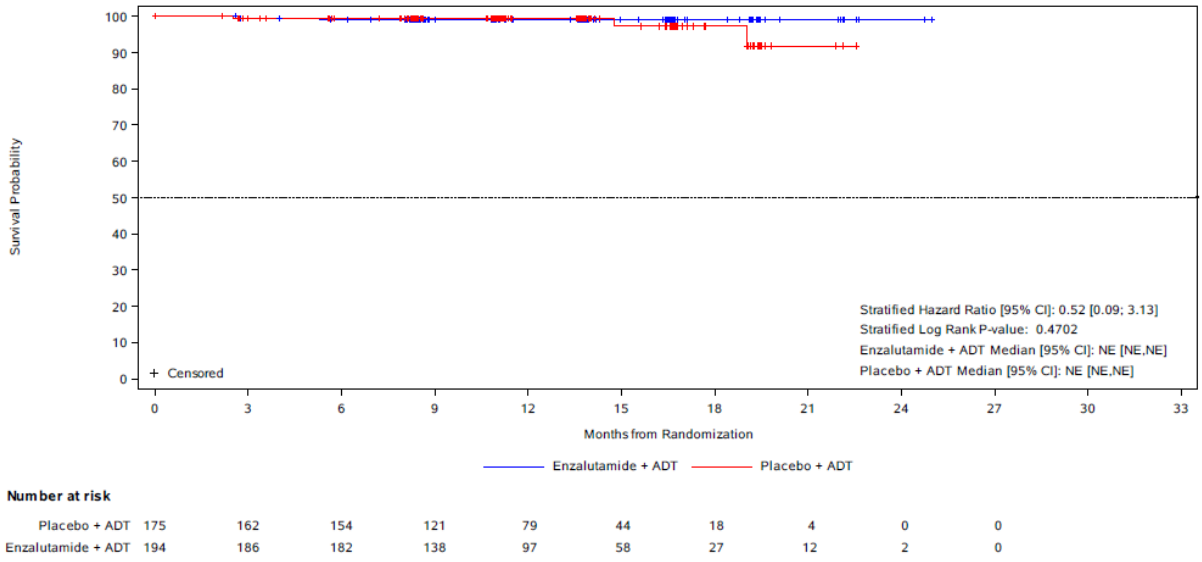


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) – Einzelkomponente Tod“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)

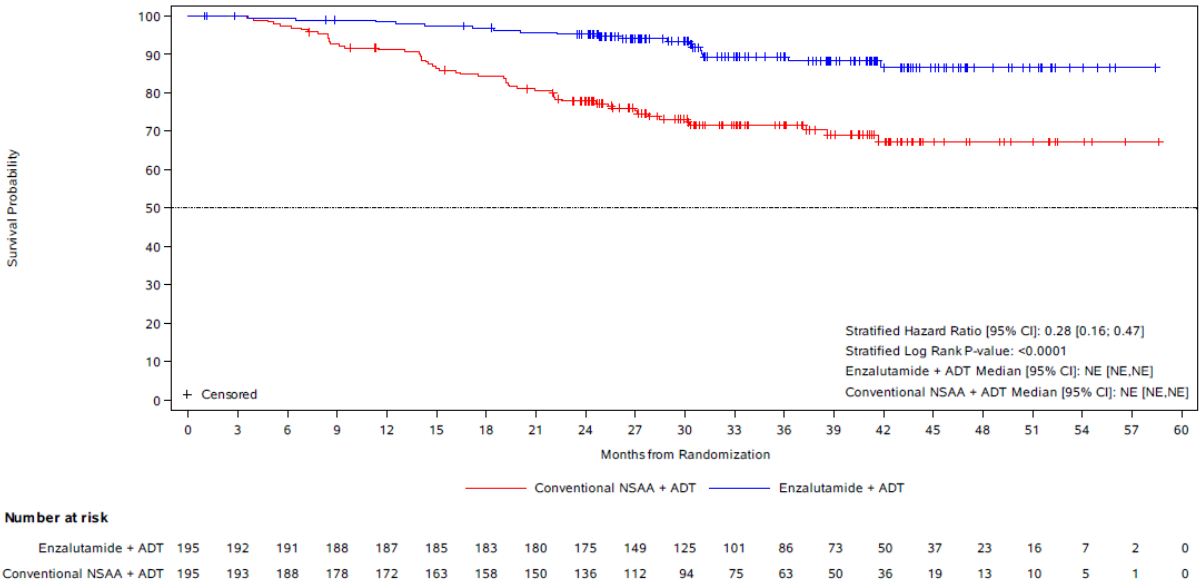


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

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.

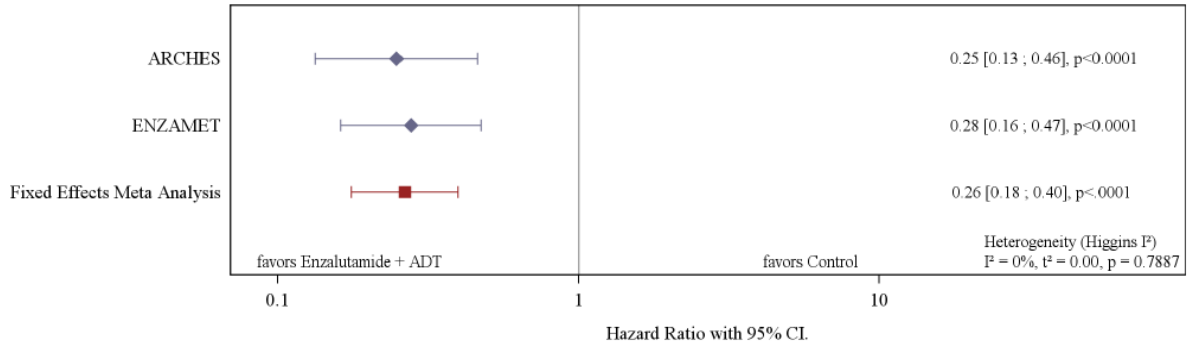


Abbildung 12: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“
Quelle: entnommen aus (68)

Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ARCHES und ENZAMET ergab sich bei fehlender Heterogenität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der Kontrollgruppe (HR = 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,40]), p < 0,0001; siehe Abbildung 12). Demnach wiesen die Patienten unter Enzalutamid + ADT ein um 74 % geringeres Risiko für eine radiographische Progression als die Patienten in der Kontrollgruppe auf.

Beim Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ kommt es zu einem häufigerem und früherem Auftreten von Ereignissen im Vergleich zum OS und lässt sich daher bereits bei einer kürzeren Studiendauer bestimmen. Durch die Festlegung als primäres Zielkriterium in der Studie ARCHES besitzt das rPFS zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits eine hohe Aussagekraft, was sich gleichermaßen in der fehlenden Heterogenität und dem gleichgerichteten Effekt zur Studie ENZAMET widerspiegelt.

Folglich wird in die Ableitung zum Zusatznutzen das Ergebnis der Meta-Analyse aus den beiden Studien ARCHES und ENZAMET herangezogen.

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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Das klinische progressionsfreie Überleben wurde in der Studie ARCHES *post-hoc* als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Datum des ersten klinischen Nachweises einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert. Diese Definition erfolgte in Anlehnung an die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie ENZAMET, jedoch ohne Berücksichtigung von bildgebenden Verfahren. Ein klinischer Nachweis einer Krankheitsprogression wurde wie folgt definiert: • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder • eine klinisch bedeutende Verschlechterung des Schmerzes (gemessen anhand BPI-SF), Harnwegs- oder Darmsymptome beurteilt anhand der Domänen des EORTC QLQ-PR25 Eine klinische bedeutende Verschlechterung lag vor bei • einer Verschlechterung um ≥ 2 Punkte der Frage 3 des BPI-SF • einer Verschlechterung um 0,5 x Standardabweichung für die Domänen der Harnwegs- und Darmsymptome. Patienten ohne klinischem Nachweis einer Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der Analyse oder bei denen unbekannt war, ob diese gestorben sind, wurden am letzten Tag der Visite oder Tag der Randomisierung, je nachdem was später eintrat, zensiert. Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.14) fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. 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 „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
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

Studie	Operationalisierung
	• 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); 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 4-38: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 „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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Die *post-hoc* Definition des Endpunkts in Anlehnung an die Studie ENZAMET hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Teilkomponenten bereits im Studienbericht geplant und analysiert wurden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ 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. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig 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 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

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]**
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)					
ARCHES	135/194 (69,6)	6,01 [5,52; 8,34]	136/175 (77,7)	5,32 [2,86; 5,55]	0,75 [0,58; 0,96] p = 0,0233
ENZAMET	29/195 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	85/195 (43,6)	47,93 [30,52; n. e.]	0,27 [0,17; 0,41] p < 0,0001
Meta-Analyse					Operationalisierung zu unterschiedlich
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Sensitivitätsanalyse (ergänzende Darstellung)					
ARCHES	135/194 (69,6)	6,01 [5,52; 8,34]	136/175 (77,7)	5,32 [2,86; 5,55]	0,75 [0,58; 0,96] p = 0,0233
ENZAMET	30/195 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	85/195 (43,6 %)	47,93 [30,29; n. e.]	0,28 [0,18; 0,42] p < 0,0001
Meta-Analyse					Operationalisierung zu unterschiedlich

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; 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.

Gemäß der zugrundeliegenden Definition für die Studie ARCHES traten unter Enzalutamid + ADT (69,6 % [135/194]) weniger Ereignisse einer klinischen Progression auf als im Placebo + ADT-Arm (77,7 % [136/175]). Die mediane Zeit bis zu einer klinischen Progression war mit 6,01 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 5,32 Monaten (Placebo + ADT) länger unter Enzalutamid + ADT. Daraus ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,75 (95 %-KI [0,58; 0,96]), p = 0,0233). Die

Sensitivitätsanalyse war identisch zur Primäranalyse, da die Operationalisierung in der Studie ARCHES die Komponente der Bildgebung nicht enthielt. Die Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Einzelkomponenten des Endpunkts „Klinisches progressionfreies Überleben (cPFS)“ in der Studie ARCHES sind der Tabelle 4-40 zu entnehmen.

Auch die Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT in der Studie ENZAMET wiesen zum vorliegenden Datenschnitt eine statistisch signifikant längere Zeit bis zu einer klinischen Progression auf (HR = 0,27 (95 %-KI [0,17; 0,41]), p < 0,0001). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinischen Progression war in der Studie ENZAMET unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT um 73 % gesenkt. Die Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Einzelkomponenten des Endpunkts „Klinisches progressionfreies Überleben (cPFS)“ in der Studie ENZAMET sind der Tabelle 4-41 zu entnehmen. Das Ergebnis wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,42), p < 0,0001). Die jeweiligen Einzelkomponenten sind in Tabelle 4-42 zu finden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES)

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]**
Einzelkomponente – Tod					
ARCHES	3/194 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/175 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [0,23; 21,39] p = 0,4813
Einzelkomponente – Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
ARCHES	4/194 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/175 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,16; 2,67] p = 0,5590
Einzelkomponente – Verschlechterung des Schmerzes					
ARCHES	56/194 (28,9)	22,08 [13,90; 22,08]	52/175 (29,7)	n. e. [13,70; n. e.]	0,82 [0,56; 1,21] p = 0,3193
Einzelkomponente – Verschlechterung von Harnwegssymptomen					
ARCHES	55/194 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/175 (29,1)	n. e. [13,83; n. e.]	0,85 [0,58; 1,26] p = 0,4191
Einzelkomponente – Verschlechterung von Darmsymptomen					
ARCHES	27/194 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/175 (20,6)	19,42 [16,79; n. e.]	0,57 [0,34; 0,95] p = 0,0302

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]
Quelle: (71) Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES) a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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 Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.					

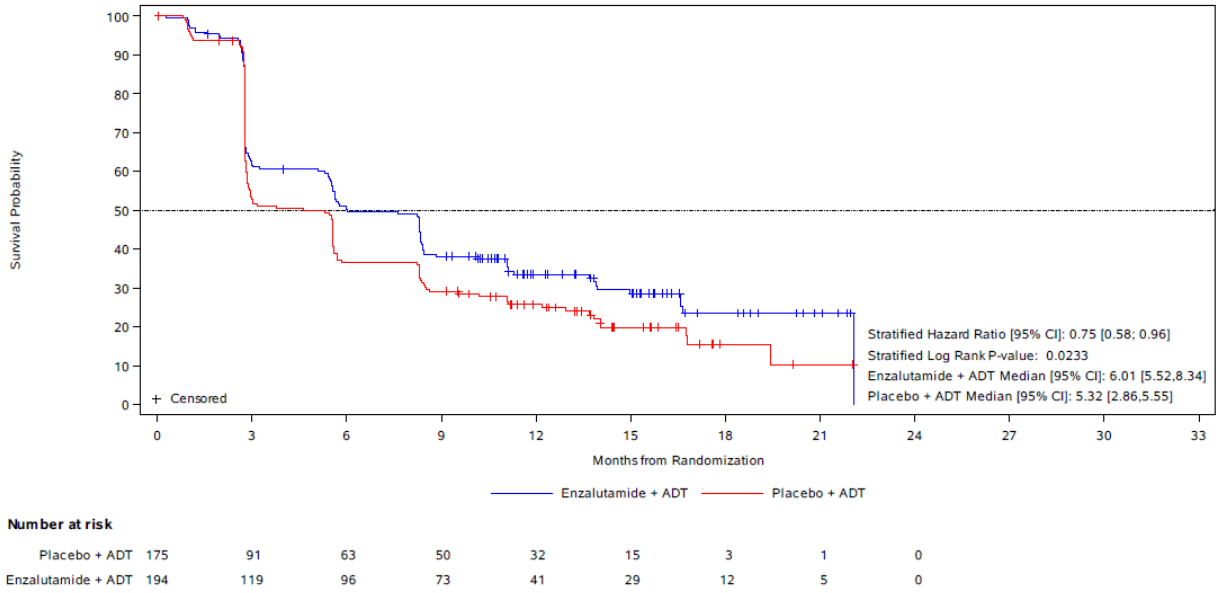
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT
	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	21/195 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/195 (33,8)	n. e. [41,95; n. e.]	0,24 [0,15; 0,40] p < 0,0001
Einzelkomponente – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom					
ENZAMET	3/195 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/195 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,54] p = 0,0008
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte klinische Progression					
ENZAMET	5/195 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/195 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [0,39; 10,43] p = 0,3980
Quelle: (75) Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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) 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 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponenten der Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Einzelkomponente – Radiographische Progression					
ENZAMET	17/195 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/195 (25,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,15; 0,46] p < 0,0001
Einzelkomponente – Entwicklung von karzinombedingten Symptomen					
ENZAMET	6/195 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/195 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,08; 0,51] p = 0,0002
Einzelkomponente – Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom					
ENZAMET	2/195 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/195 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,04; 0,78] p = 0,0099
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte klinische Progression					
ENZAMET	5/195 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/195 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [0,39; 10,45] p = 0,3965

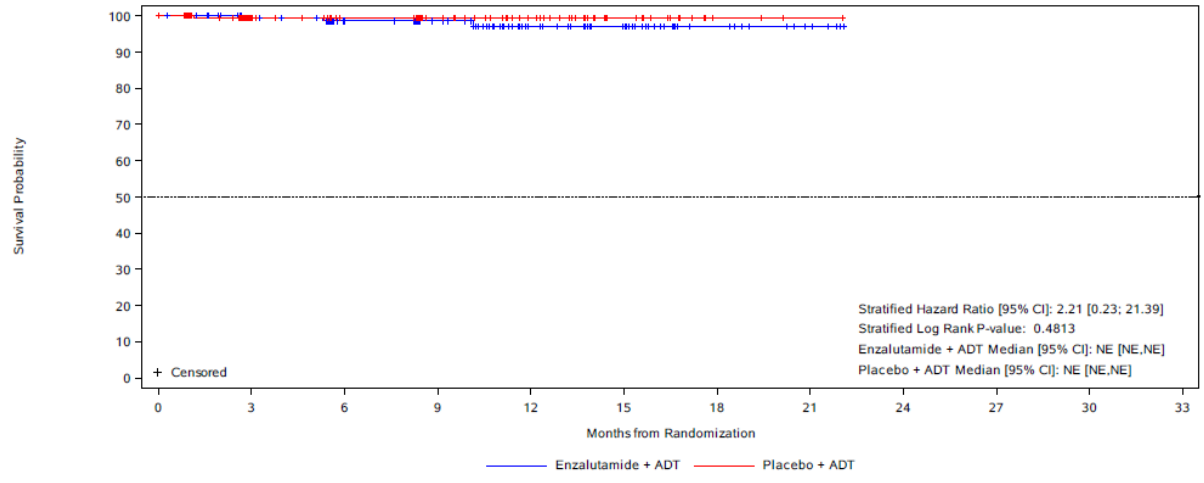
Quelle: (76)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], erwachsenen Komorbidität-Score [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
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.



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

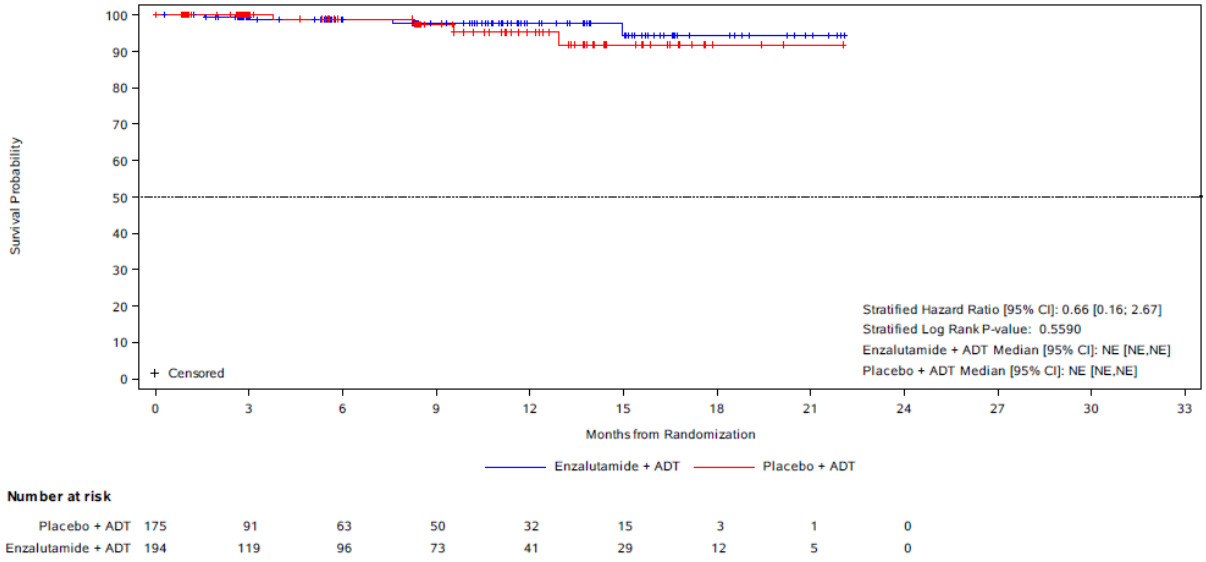
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

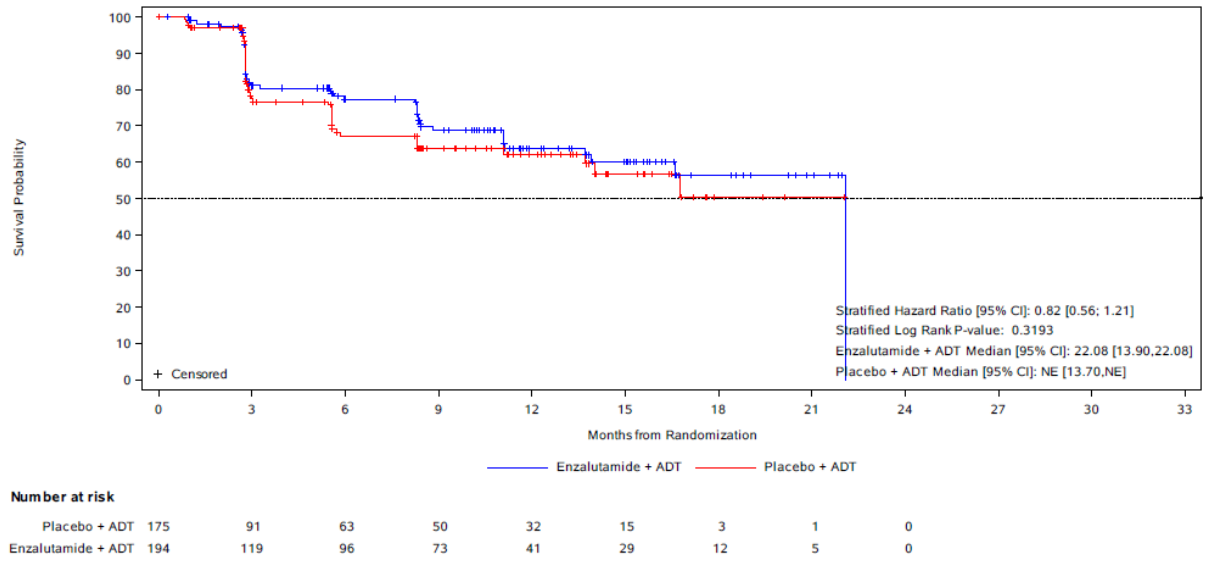
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

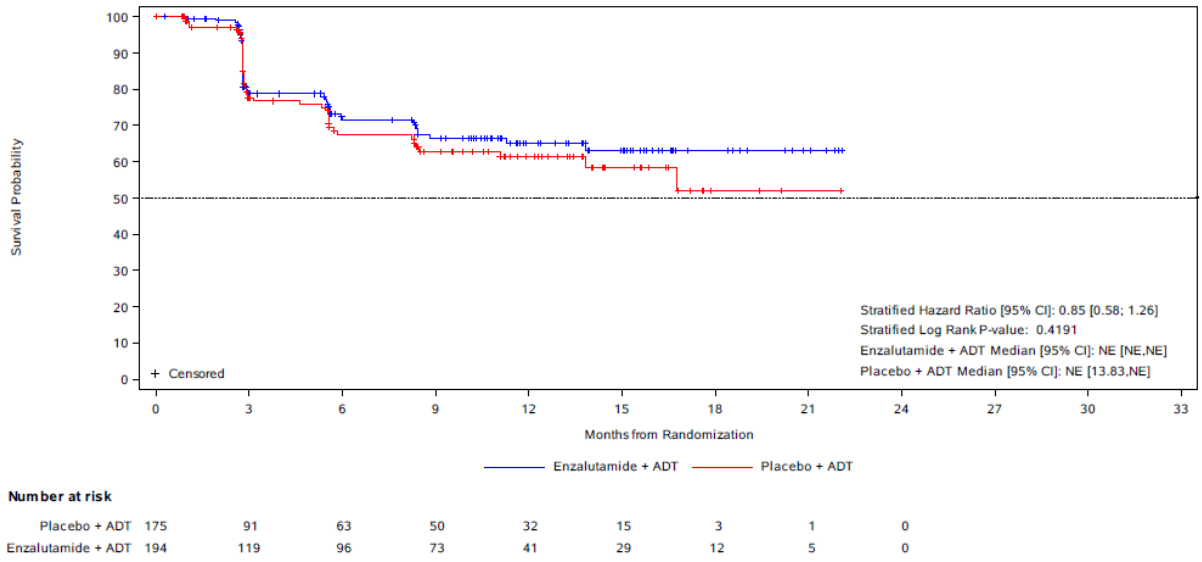
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer antineoplastischen Therapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

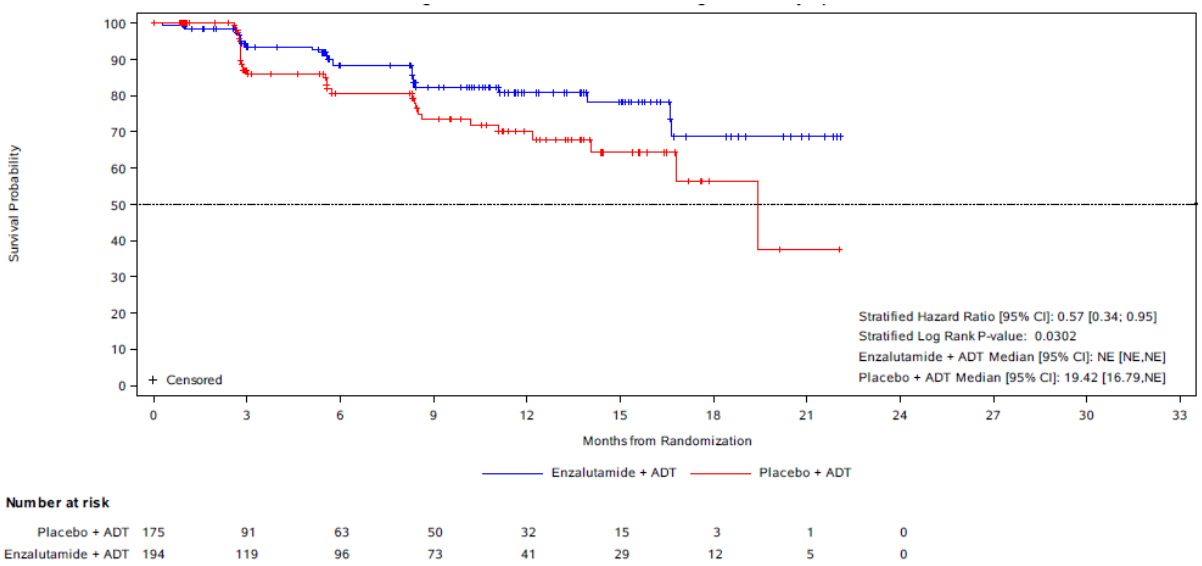
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung des Schmerzes“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

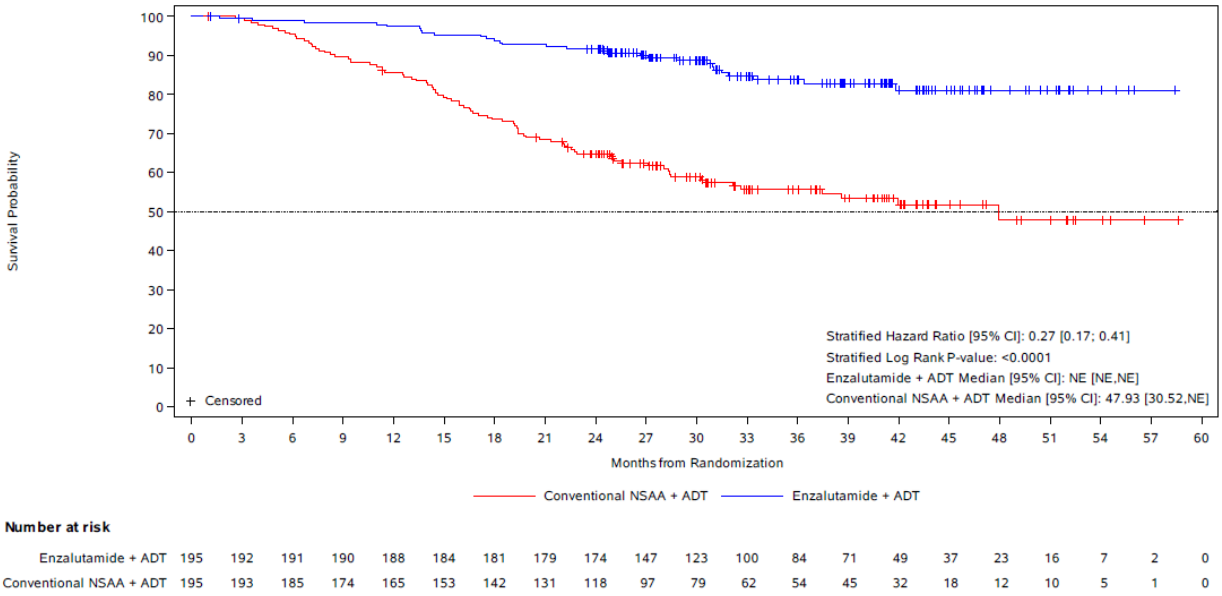
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung von Harnwegssymptomen“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Placebo + ADT	175	91	63	50	32	15	3	1	0
Enzalutamide + ADT	194	119	96	73	41	29	12	5	0

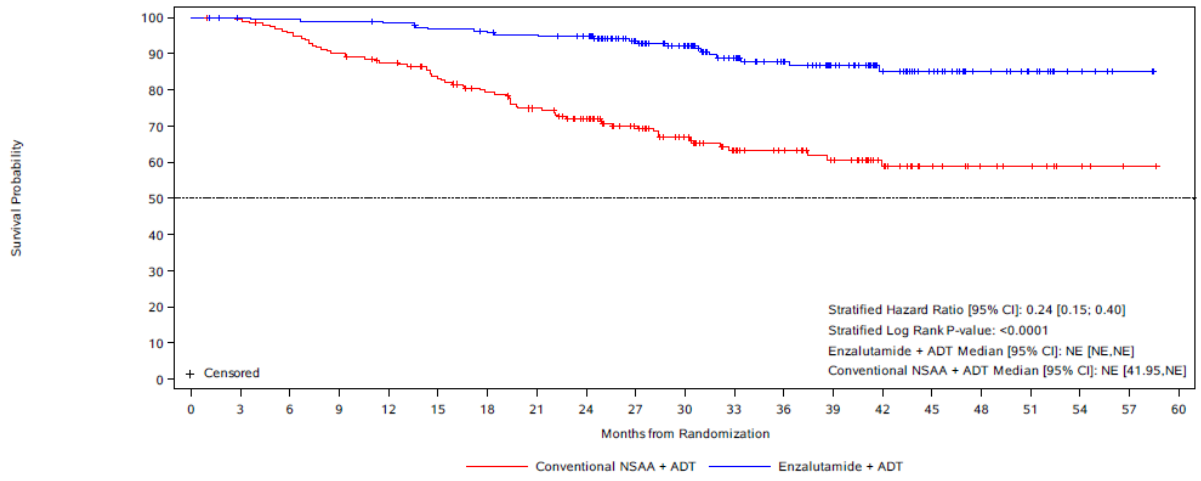
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Verschlechterung von Darmsymptomen“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	192	191	190	188	184	181	179	174	147	123	100	84	71	49	37	23	16	7	2	0
Conventional NSAA + ADT	195	193	185	174	165	153	142	131	118	97	79	62	54	45	32	18	12	10	5	1	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	192	191	190	188	184	181	179	174	147	123	100	84	71	49	37	23	16	7	2	0
Conventional NSAA + ADT	195	193	185	174	165	153	142	131	118	97	79	62	54	45	32	18	12	10	5	1	0

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen (cPFS)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

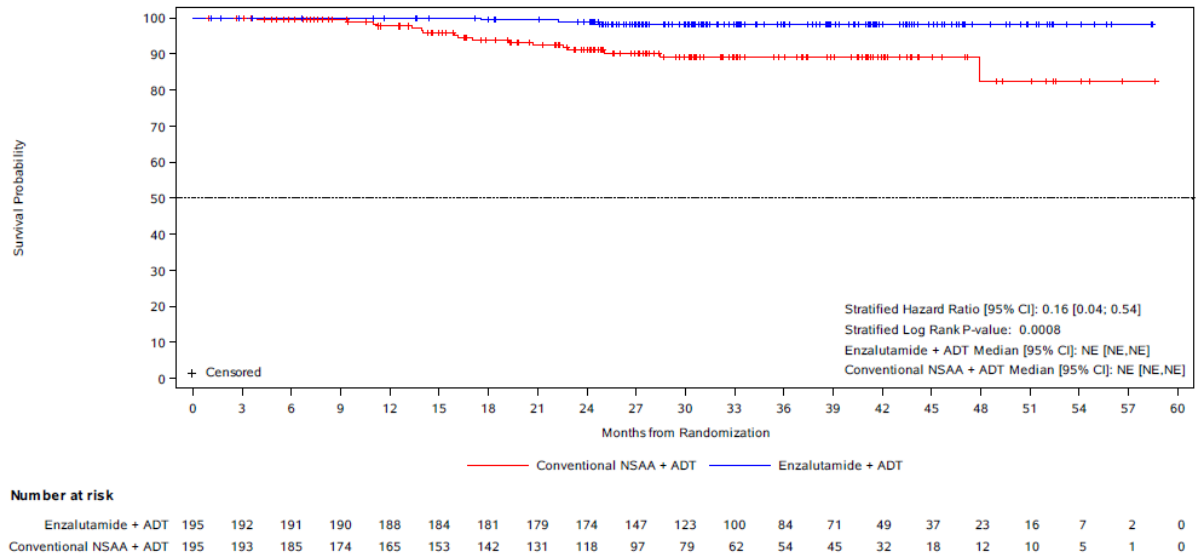


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

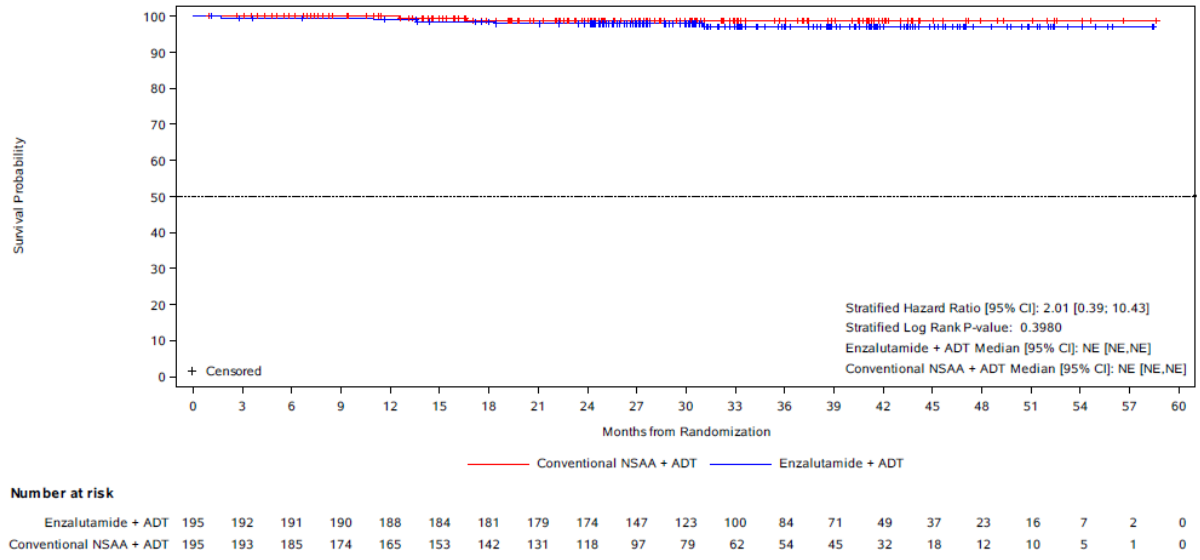


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte klinische Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

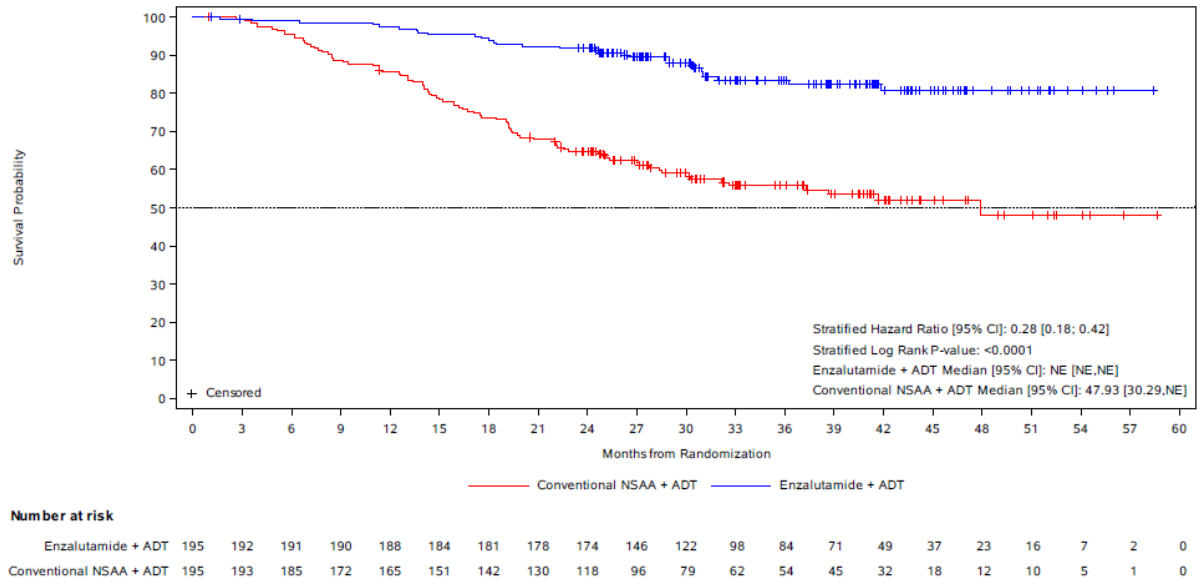


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

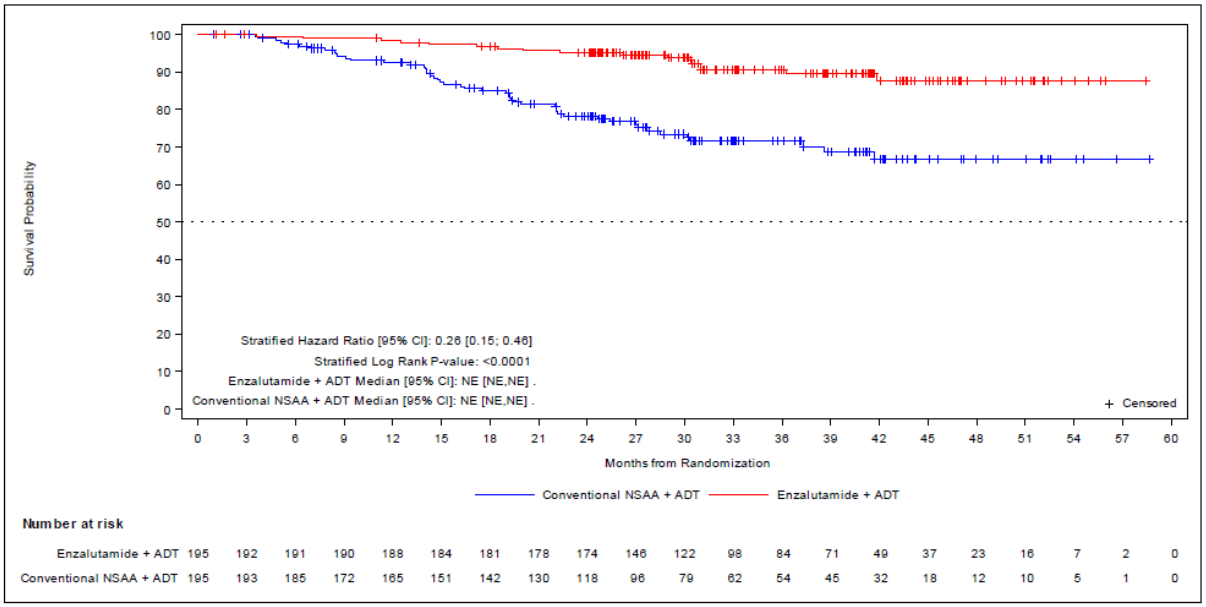


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Radiographische Progression (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

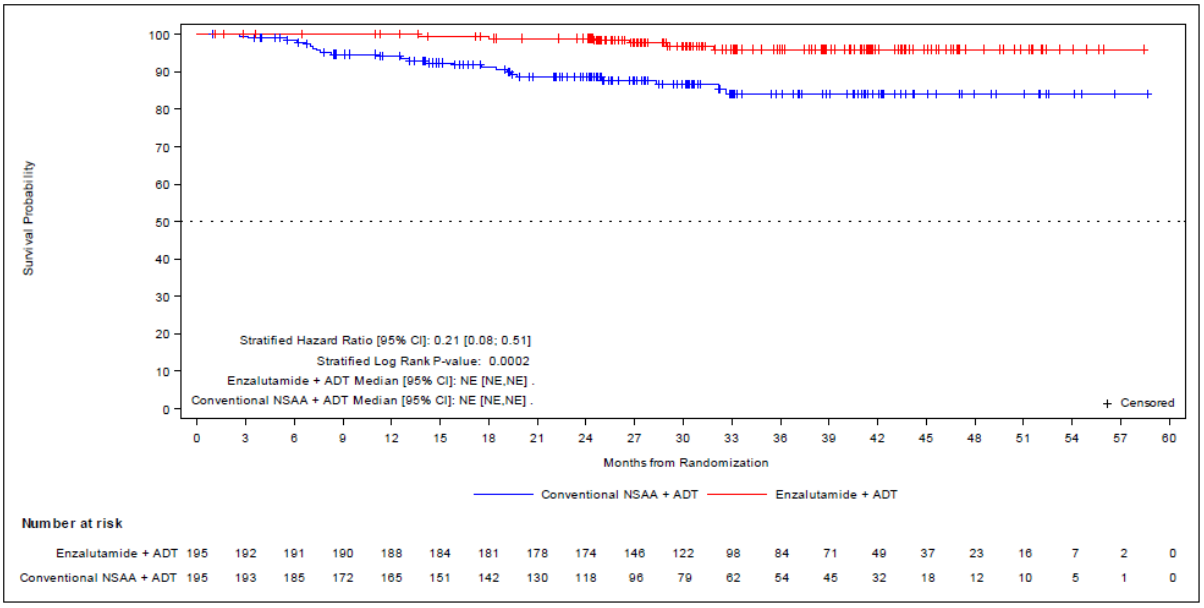


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

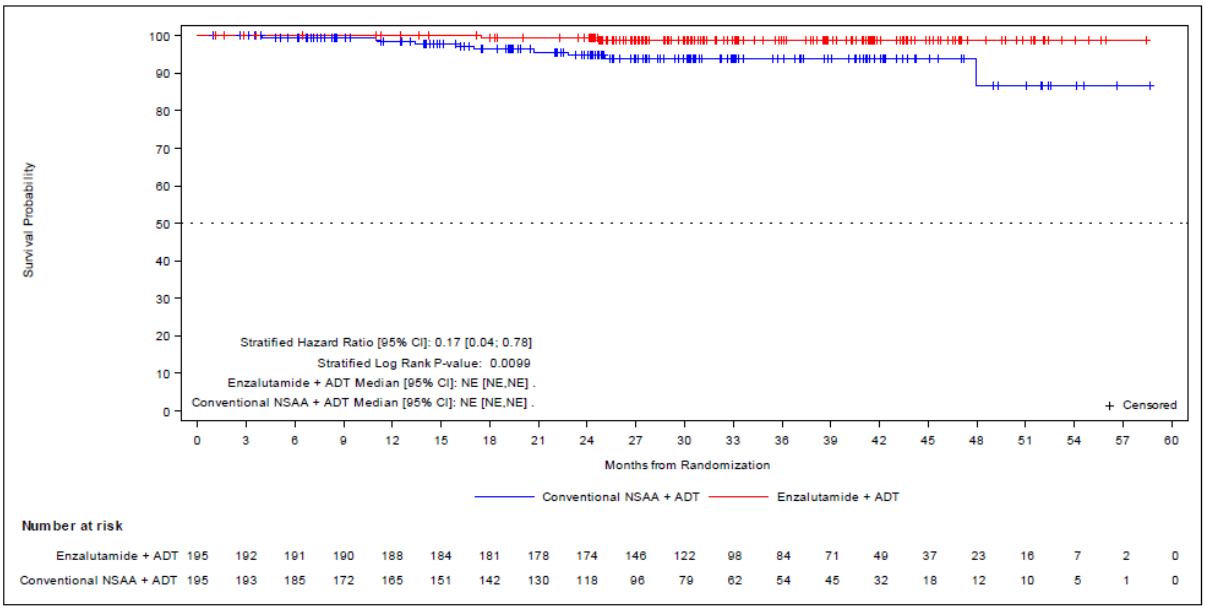


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Beginn einer anderen Karzinomtherapie gegen Prostatakarzinom (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

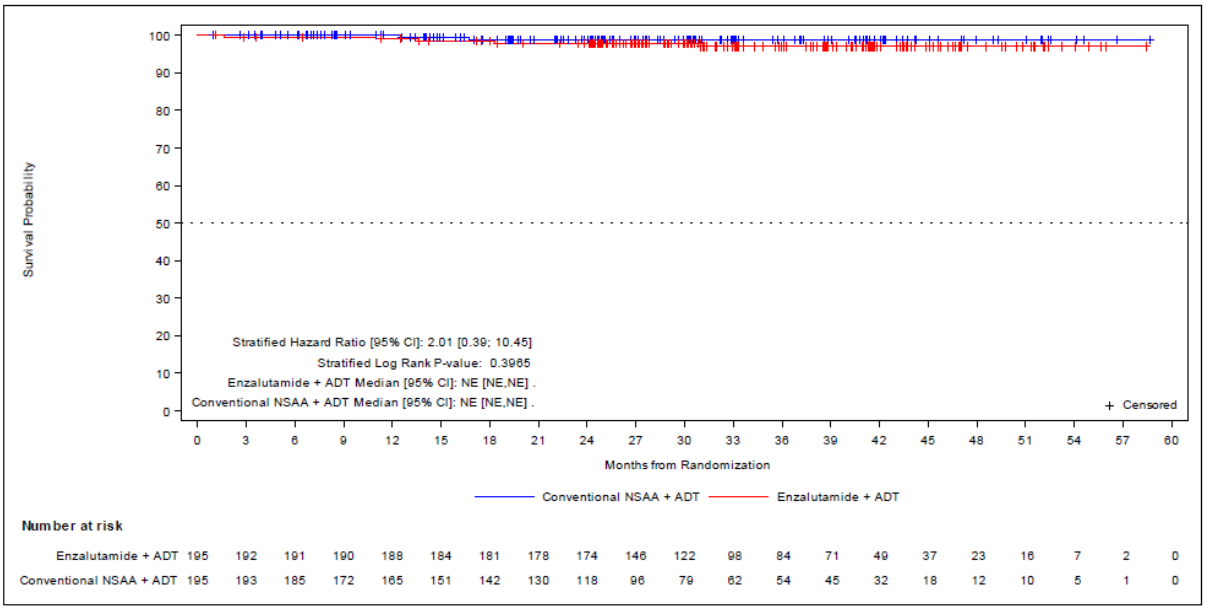


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte klinische Progression (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

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.

Für den vorliegenden Endpunkt cPFS wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Operationalisierung des Endpunktes in den Studien nicht hinreichend vergleichbar ist.

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 4-43: 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); 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 4-44: 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	ja	niedrig

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.

Die fehlende Verblindung hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig 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 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Symptomatisches progressionsfreies Überleben					
ENZAMET	15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/195 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,15; 0,49] p < 0,0001
Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Entwicklung von karzinombedingten Symptomen					
ENZAMET	11/195 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/195 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,11; 0,42] p < 0,0001
Symptomatisches progressionsfreies Überleben – Einzelkomponente Tod					
ENZAMET	4/195 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/195 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,27; 8,13] p = 0,6544

Quelle: (76)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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)
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.

Die Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT in der Studie ENZAMET wiesen zum vorliegenden Datenschnitt eine statistisch signifikant längere Zeit bis zu einer symptomatischen Progression auf (HR = 0,27 (95 %-KI [0,15; 0,49]), p < 0,0001). Die Wahrscheinlichkeit einen symptomatischen Progress zu erleiden war in der Enzalutamid-Behandlungsgruppe um 73 % reduziert.

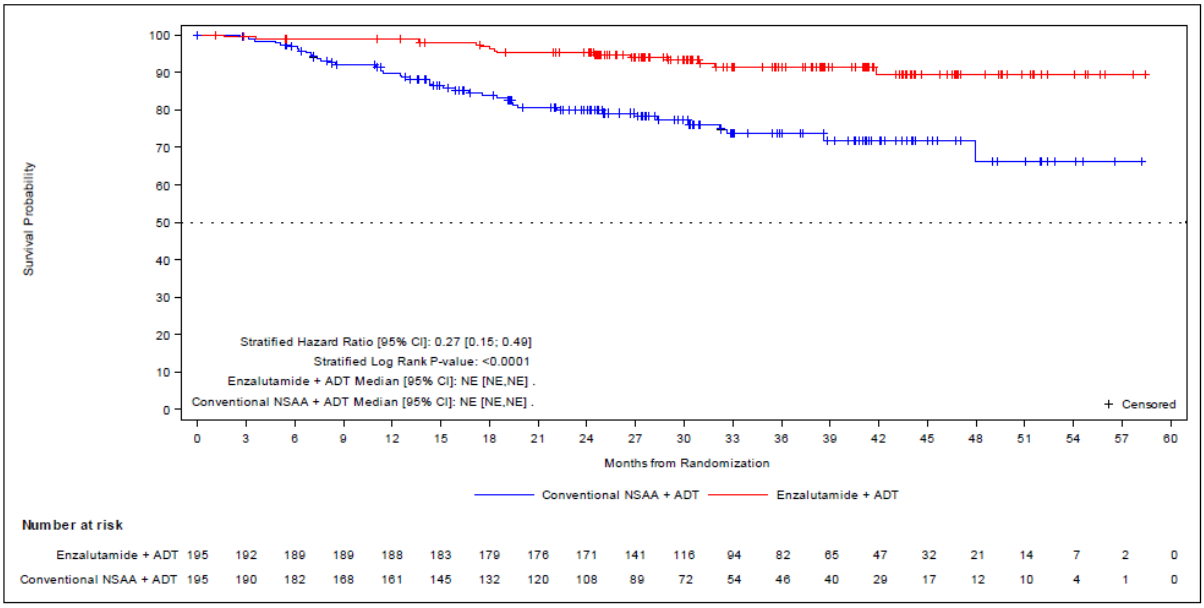


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

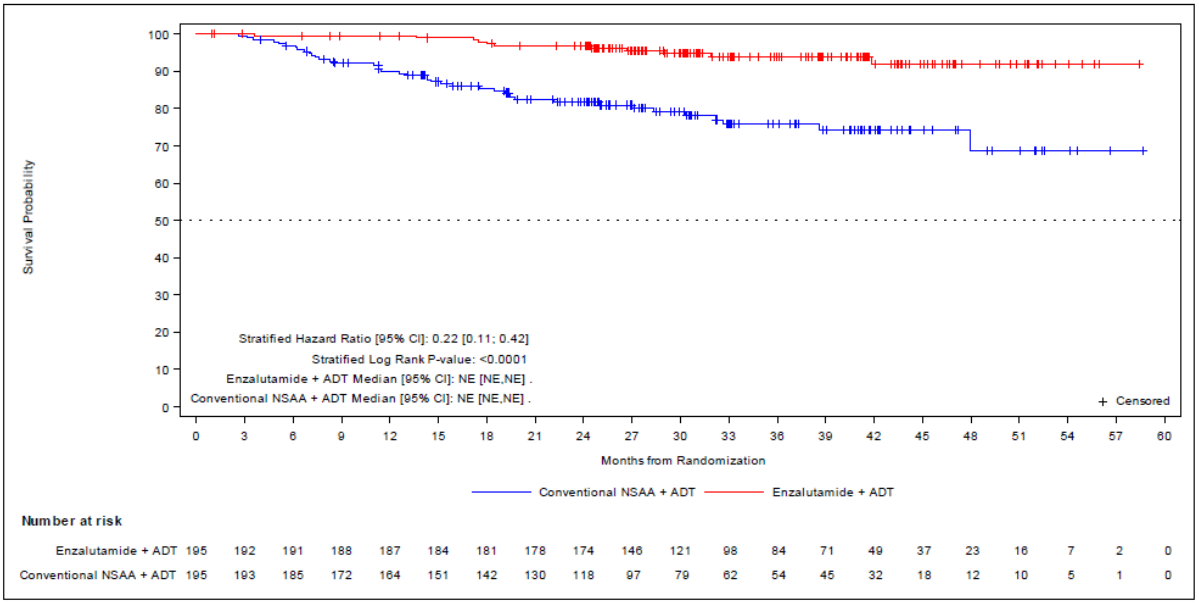


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Einzelkomponente Entwicklung von krebsbedingten Symptomen – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

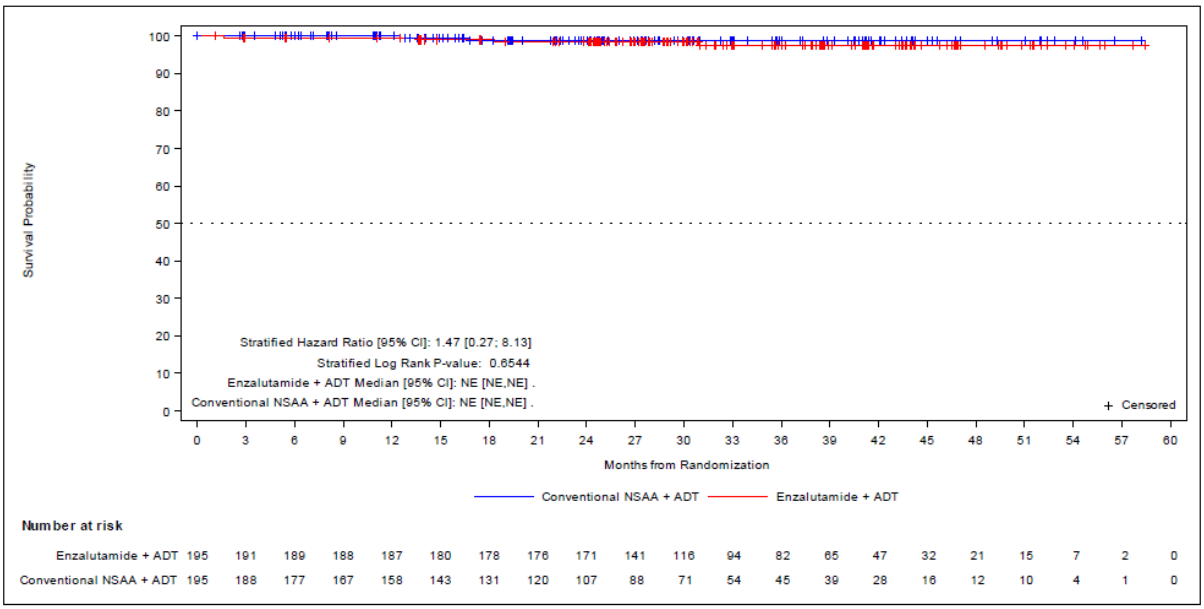


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ – Einzelkomponente Tod – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

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 in einer der beiden relevanten Studien der gegenwärtige Endpunkt erhoben 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 „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ – RCT

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

Tabelle 4-46: 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 SSE 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 und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Dargestellt wurden sowohl der kombinierte Endpunkt als auch die jeweils definierten Einzelkomponenten. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: mITT: *Modified Intention-to-Treat*; SSE: Symptomatisches skelettales 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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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).

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 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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	2/194 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/175 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,03; 0,71] p = 0,0057
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Bestrahlung des Knochens					
ARCHES	1/194 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/175 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,10 [0,01; 0,77] p = 0,0062
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Chirurgische Eingriffe am Knochen					
ARCHES	0/194 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/175 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2822
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur					
ARCHES	1/194 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/175 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,03; 2,88] p = 0,2682
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Rückenmarkkompression					
ARCHES	0/194 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/175 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (69)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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. b.: nicht berechenbar; 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 SSE unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT zu erlangen statistisch signifikant niedriger (um 84 %) als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,16 (95 %-KI [0,03; 0,71]), p = 0,0057).

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT spiegelte sich auch in der Einzelkomponente einer Bestrahlung des Knochens wider. Die mediane „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ als erstes SSE wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,10 (95 %-KI [0,01; 0,77], p = 0,0062) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid + ADT-Behandlung.

Für die SSE „Zeit bis zum chirurgischen Eingriff am Knochen“ (HR = 0,00 (95 %-KI [0,00; n. e.]), p = 0,2822), „Zeit bis zur klinisch offensichtlich pathologischen Knochenfraktur“ (HR = 0,30 (95 %-KI [0,03; 2,88]), p = 0,2682) und „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“ ergaben sich bei geringen Ereigniszahlen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

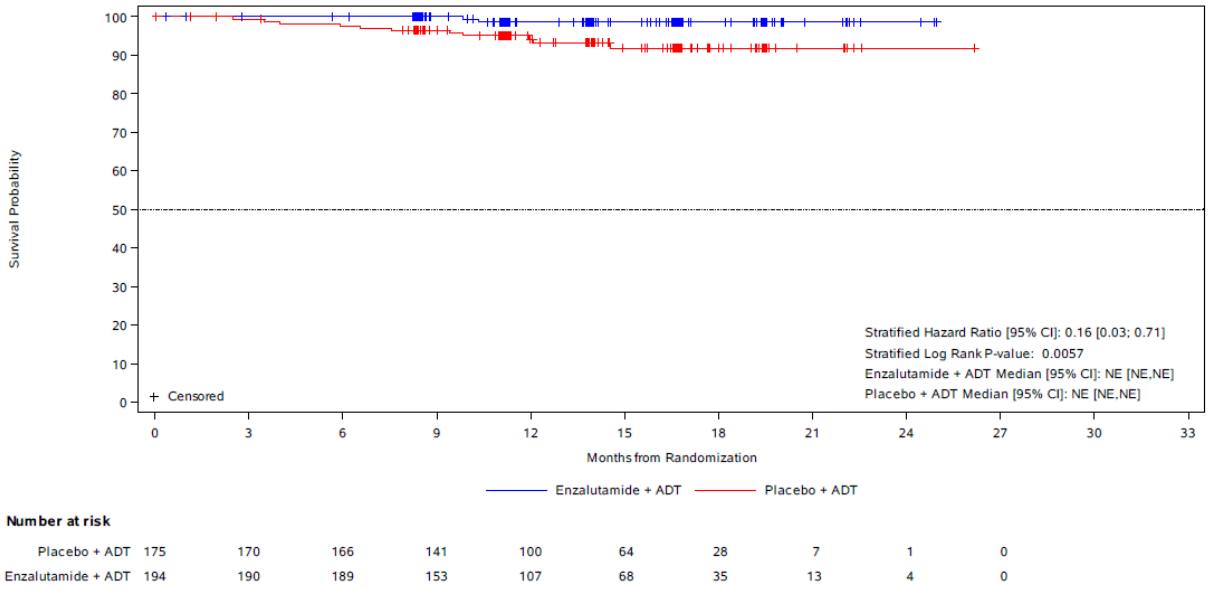
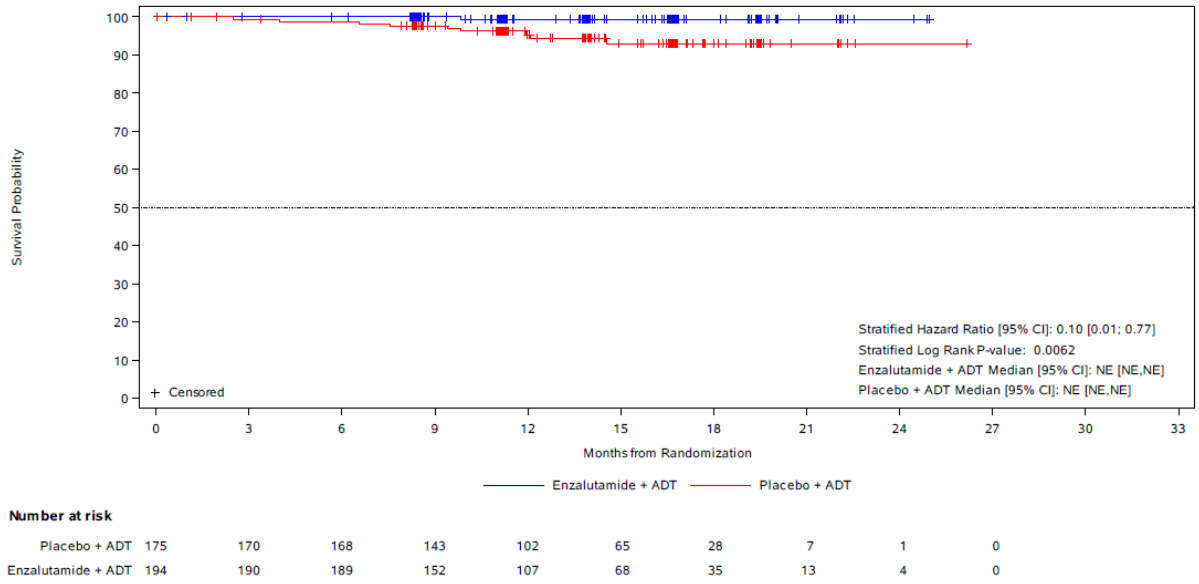


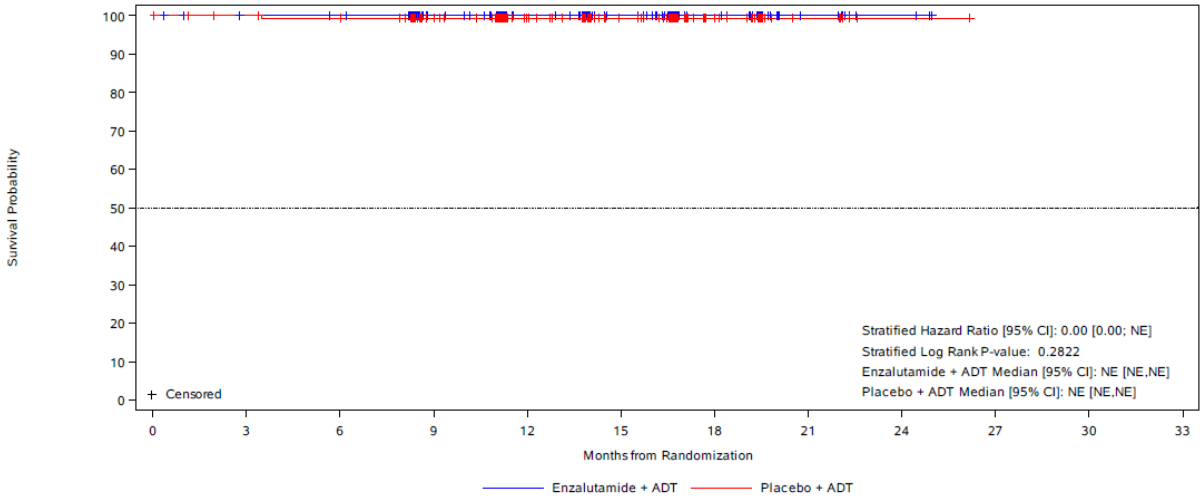
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	170	168	143	102	65	28	7	1	0
Enzalutamide + ADT	194	190	189	152	107	68	35	13	4	0

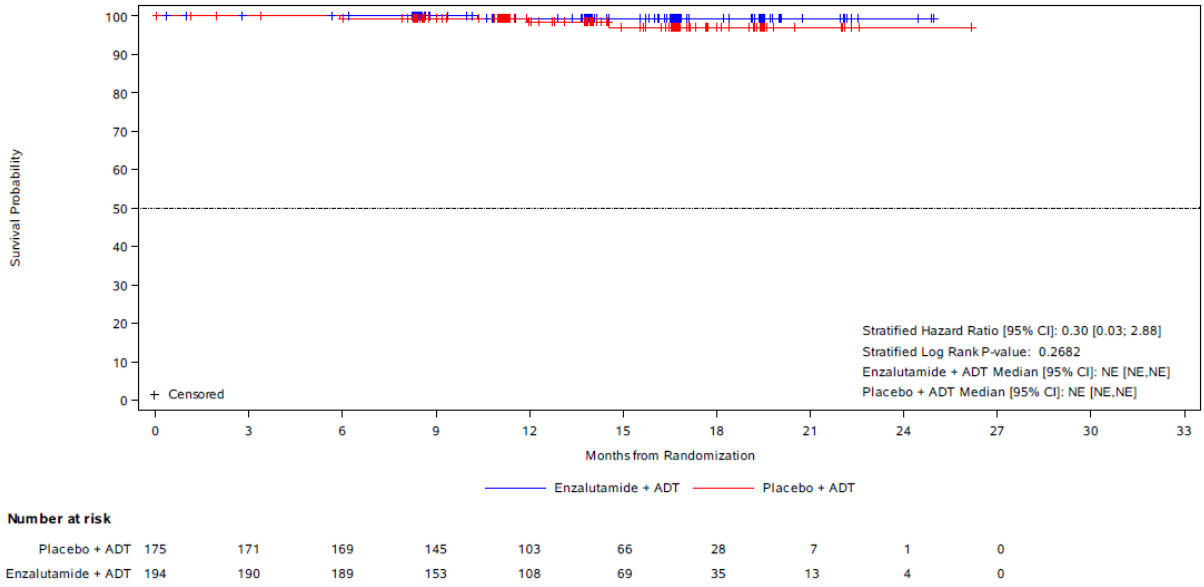
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Bestrahlung am Knochen“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	171	169	145	104	68	28	7	1	0
Enzalutamide + ADT	194	190	189	152	108	69	35	13	4	0

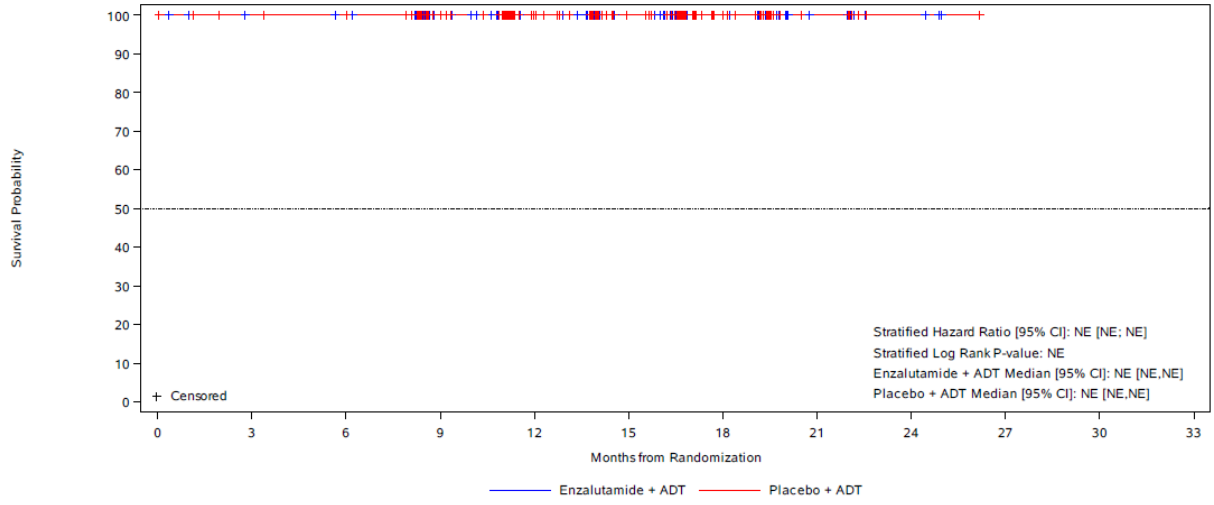
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Chirurgische Eingriffe am Knochen“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	171	169	145	103	66	28	7	1	0
Enzalutamide + ADT	194	190	189	153	108	69	35	13	4	0

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	171	170	146	105	68	28	7	1	0
Enzalutamide + ADT	194	190	189	152	108	69	35	13	4	0

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Rückenmarkkompression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

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 in einer der beiden relevanten Studien der Endpunkt erhoben 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 PSA-Progression“ – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Beobachtung einer PSA-Progression. 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. 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 Datum 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. Eine Erhebung des PSA-Wertes fand bei *Screening*, in Woche 1, Woche 5, Woche 13 und darauffolgend alle 12 Wochen sowie im Rahmen der Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach letzter Dosis) statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	Die Zeit bis zur PSA-Progression 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 „Zeit bis zur PSA-Progression“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-

Studie	Operationalisierung
	Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 PSA-Progression“ 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 PSA-Progression“ 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.

Für die Beurteilung einer PSA-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. (1)

Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 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 PSA-Progression“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

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]**
Zeit bis zur PSA-Progression					
ARCHES	5/194 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/175 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,03; 0,21] p < 0,0001
ENZAMET	32/195 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	90/195 (46,2)	36,01 [27,40; n. e.]	0,27 [0,18; 0,41] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,22 [0,15; 0,32] p < 0,0001 I^2 = 80 %

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

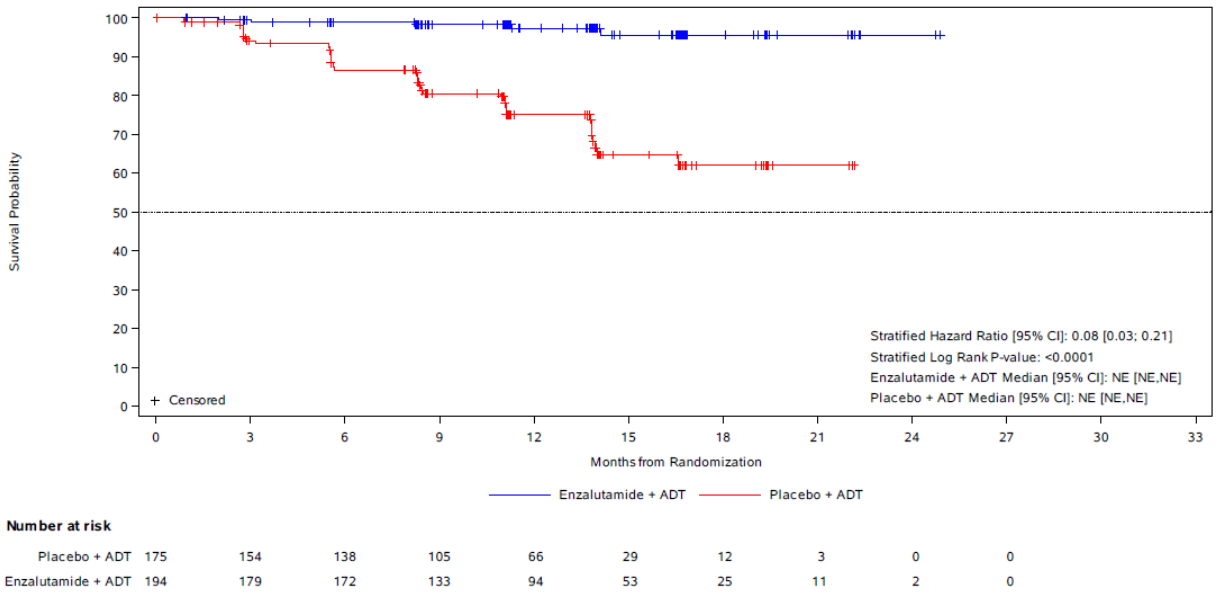
Zum Zeitpunkt der Datenauswertung zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression in der Studie ARCHES ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Die mediane „Zeit bis zur PSA-Progression" wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Die Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT hatten zum Zeitpunkt der Auswertung ein um 92 % reduziertes Risiko für eine PSA-Progression gegenüber der Placebo + ADT-Gruppe (HR = 0,08 (95 %-KI [0,03; 0,21]), p < 0,0001).

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT konnte auch auf Basis der Studie ENZAMET beobachtet werden. Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde die mediane Zeit bis zur PSA-Progression unter Enzalutamid + ADT nicht erreicht. In der Kontrollgruppe, welche ein NSAA + ADT erhalten hat, betrug diese 36,01 Monate (95 %-KI [27,40; n. e.]). Der Unterschied war mit einer HR von 0,27 (95 %-KI [0,18; 0,41], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT. Die Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“ in der Studie ENZAMET sind der Tabelle 4-52 zu entnehmen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ENZAMET)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	19/195 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/195 (34,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,12; 0,35] p < 0,0001
Einzelkomponente – Klinische Progression (radiographische Progression)					
ENZAMET	5/195 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,09; 0,68] p = 0,0037
Einzelkomponente – Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)					
ENZAMET	3/195 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/195 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,14; 2,87] p = 0,5467
Einzelkomponente – Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)					
ENZAMET	1/195 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/195 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,04; 11,40] p = 0,8034
Einzelkomponente – Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression					
ENZAMET	4/195 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/195 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,27; 8,13] p = 0,6544

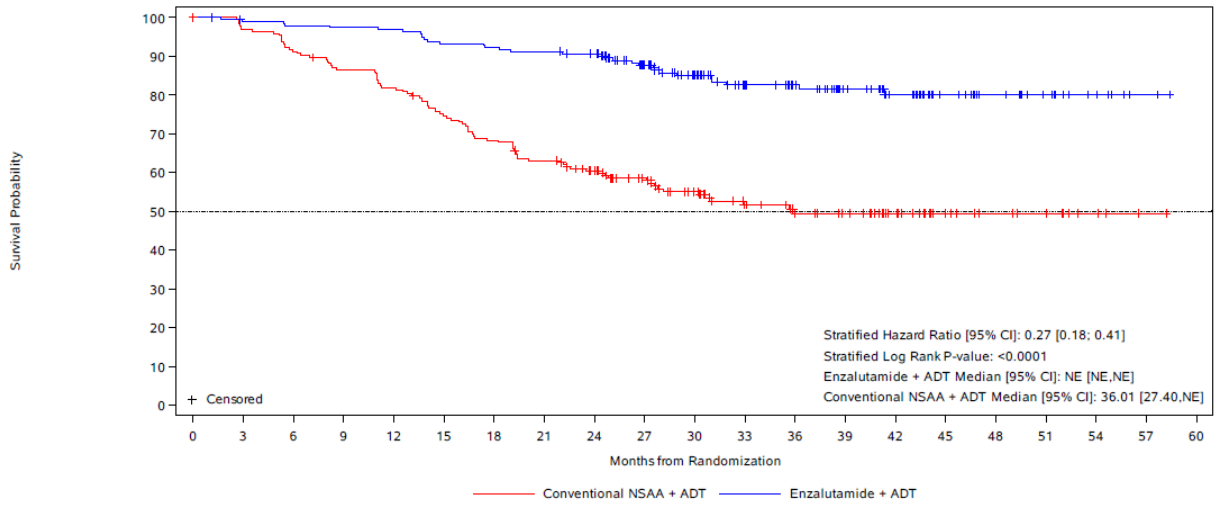
Quelle: (75)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (Gebrauch einer antiresorptiven Therapie [ja vs. nein], erwachsenen Komorbidität-Score [0–1 vs. 2–3] und Region [Europa vs. Australien/Neuseeland vs. Nordamerika]) Cox-Regressionsmodell (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; 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.



Number at risk

Placebo + ADT	175	154	138	105	66	29	12	3	0	0
Enzalutamide + ADT	194	179	172	133	94	53	25	11	2	0

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	191	189	188	187	180	178	176	171	141	116	94	82	65	47	32	21	15	7	2	0
Conventional NSAA + ADT	195	188	177	167	158	143	131	120	107	88	71	54	45	39	28	16	12	10	4	1	0

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

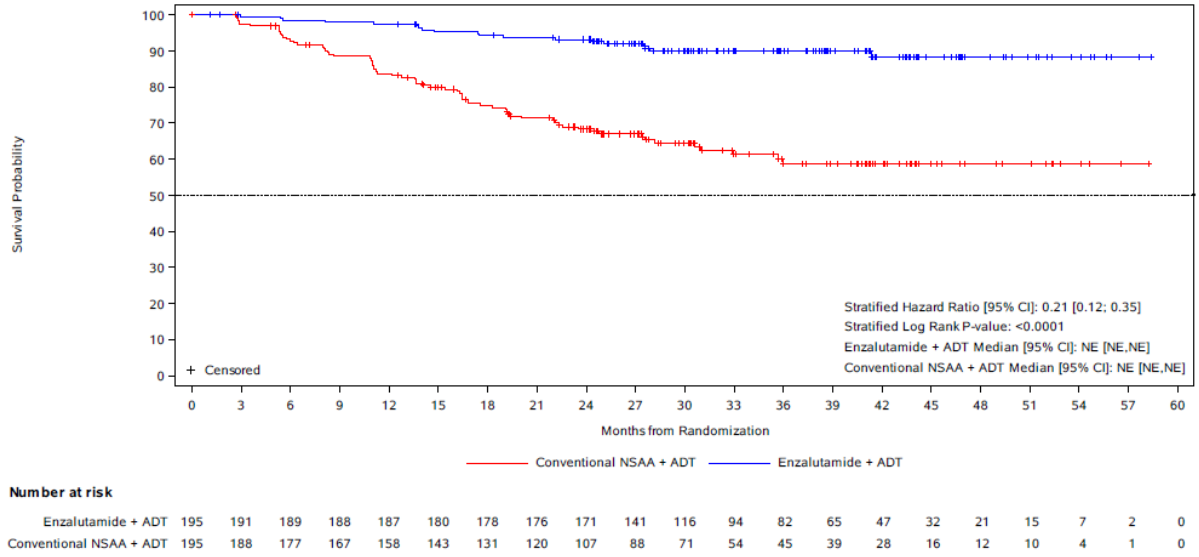


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

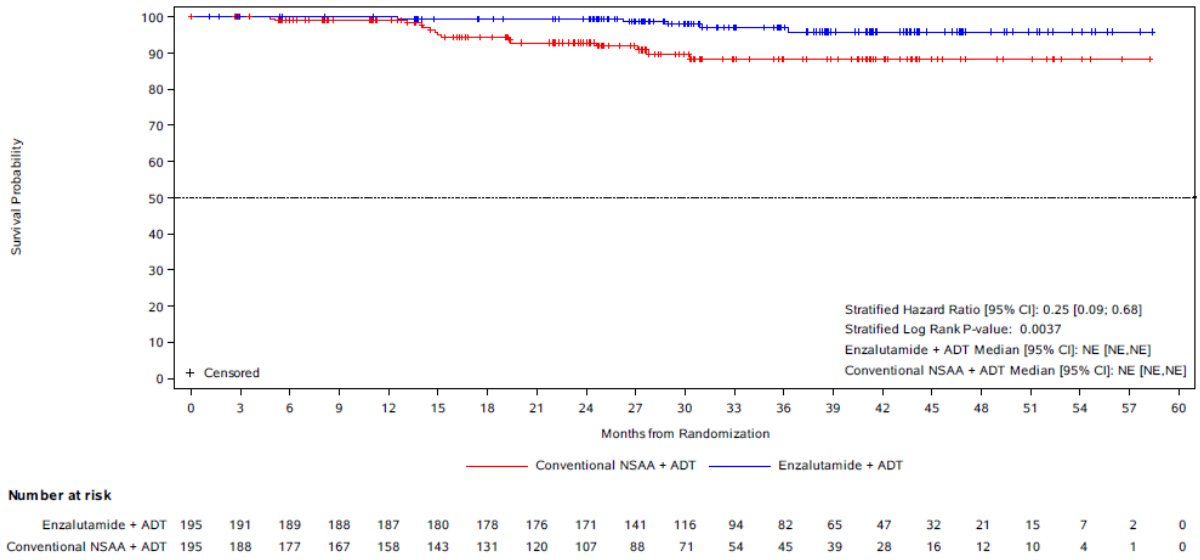


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (radiographische Progression)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

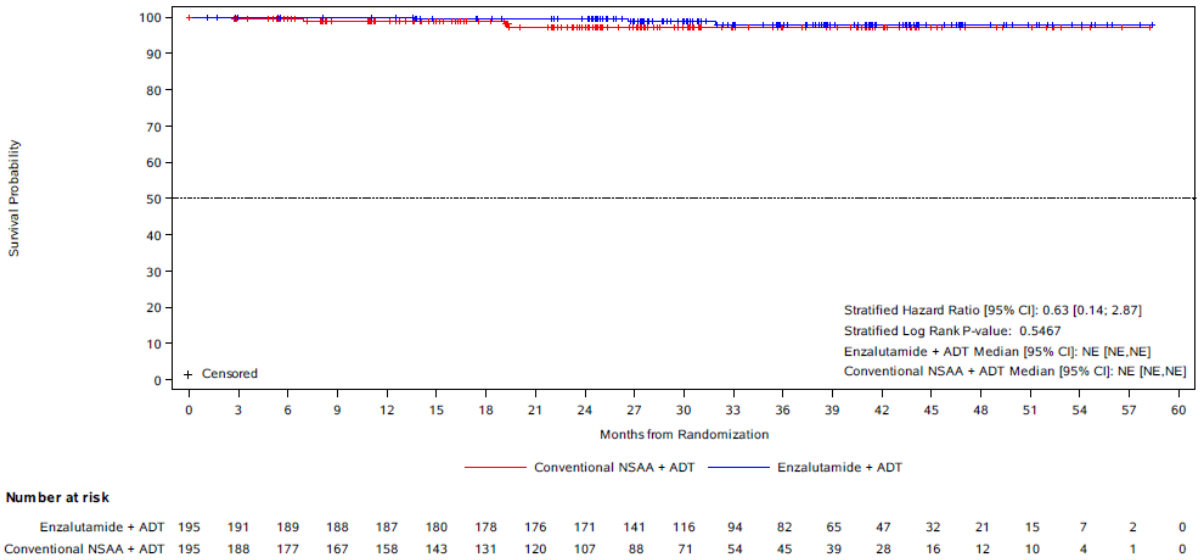


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (Entwicklung von krebsbezogenen Symptomen)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

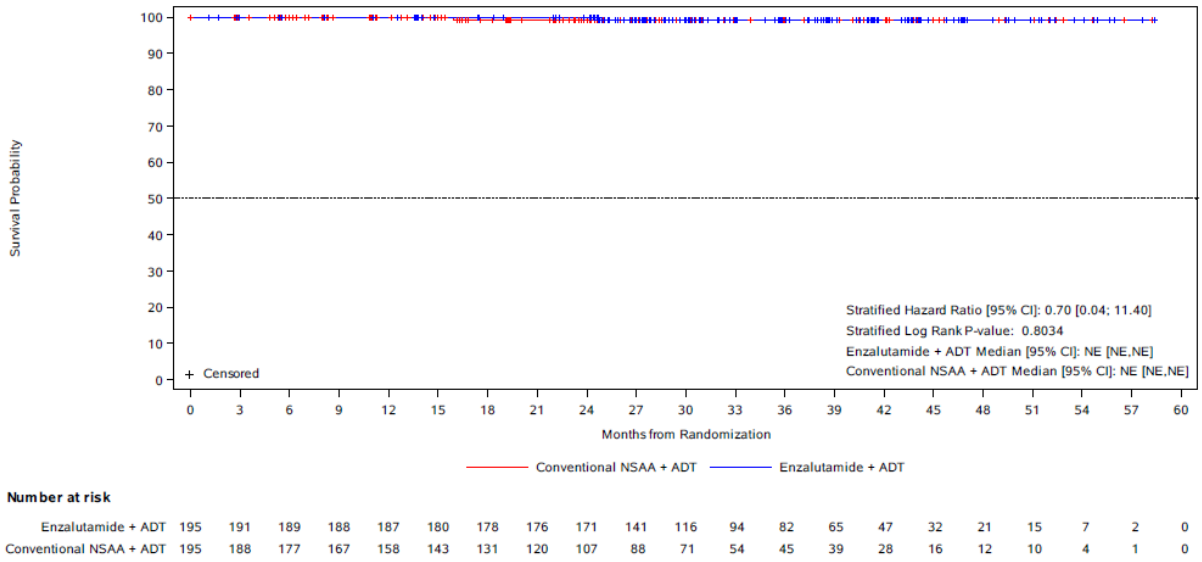


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Klinische Progression (Initiierung einer anderen Krebsbehandlung für das Prostatakarzinom)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

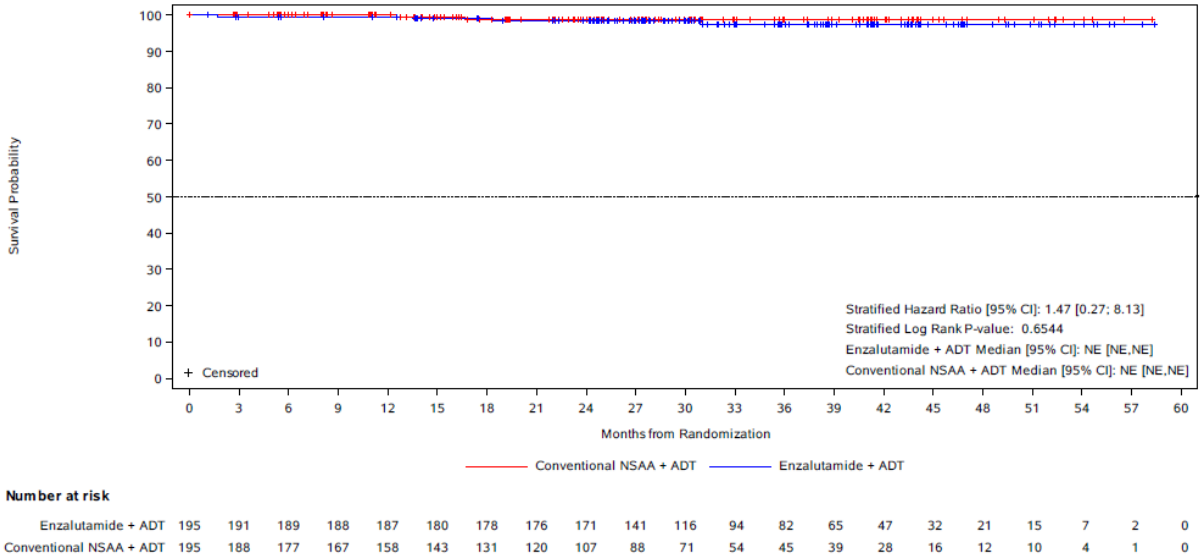


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression – Einzelkomponente Tod ohne dokumentierte Krankheitsprogression“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (77)

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.

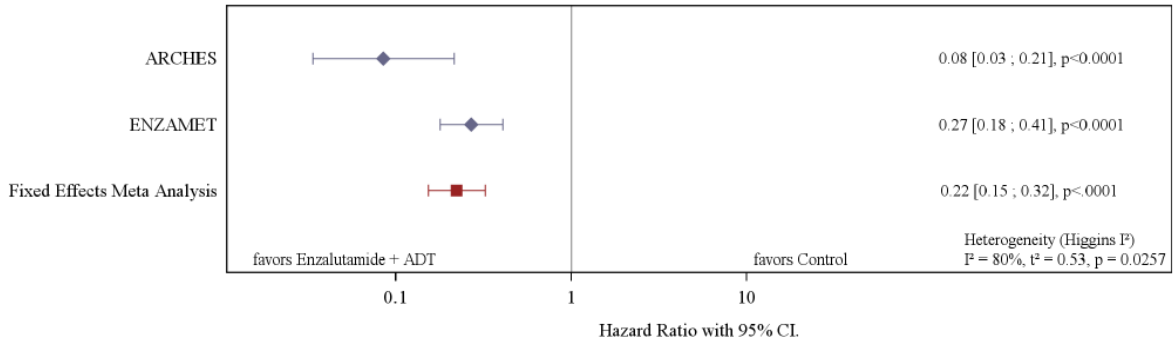


Abbildung 43: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“
Quelle: entnommen aus (68)

Die Meta-Analyse zeigte für die Zeit bis zur PSA-Progression mit $I^2 = 80$ % und einem p-Wert von $p = 0{,}0257$ eine substanzielle Heterogenität zwischen den Studien ARCHES und ENZAMET (siehe Abbildung 43).

Allerdings sind die beobachteten Effekte innerhalb der Einzelstudien deutlich und gleichgerichtet zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT, sodass sich der Effekt der Einzelstudien im Rahmen der Meta-Analyse bestätigte. Insgesamt ergab sich somit unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT bzw. MAB ein um 78 % geringeres Risiko für eine PSA-Progression, welches statistisch signifikant war (HR = 0,22 (95 %-KI [0,15; 0,32]), $p < 0{,}0001$).

Trotz der auftretenden Heterogenität, bei welcher ein Pooling nicht mehr regelhaft durchgeführt wird, wird die Durchführung der Meta-Analyse aufgrund der deutlichen und gleichgerichteten Effekte innerhalb der Einzelstudien als sinnvoll erachtet und das Ergebnis der Meta-Analyse aus den Studien ARCHES und ENZAMET folglich in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.

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 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 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes war 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*, in Woche 1, Woche 5, Woche 13 und darauffolgend alle 12 Wochen sowie im Rahmen der Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach letzter Dosis) 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 4-54: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ 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.

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. 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. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde daher insgesamt mit niedrig 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.

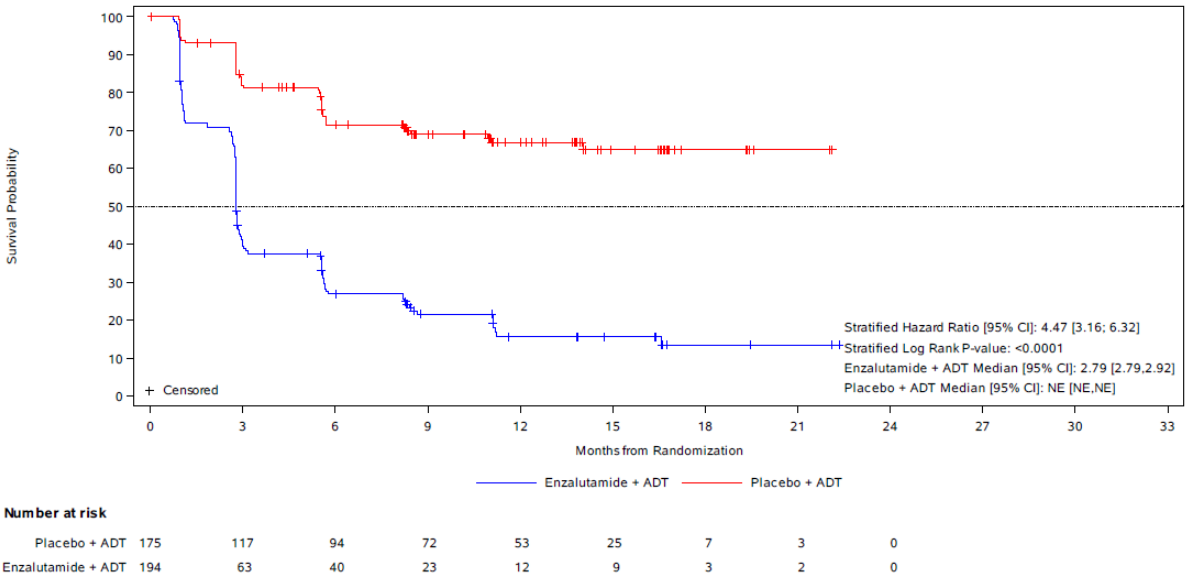
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**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]**
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
ARCHES	131/194 (67,5)	2,79 [2,79; 2,92]	46/175 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,47 [3,16; 6,32] p < 0,0001
ENZAMET	142/195 (72,8)	2,83 [2,79; 3,06]	116/195 (59,5)	5,39 [2,86; 5,59]	1,59 [1,23; 2,05] p = 0,0004
Meta-Analyse					2,29 [1,86; 2,81] p < 0,0001 I^2 = 95 %

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

In der Studie ARCHES konnte unter Enzalutamid + ADT eine Senkung des PSA-Wertes unterhalb die Nachweisbarkeitsgrenze von < 0,2 ng/ml statistisch signifikant schneller erzielt werden als im Kontrollarm. Während die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit unter Enzalutamid + ADT im Median 2,79 Monate betrug (95 %-KI [2,79; 2,92]), so wurde diese unter Placebo + ADT nicht erreicht. Das HR betrug 4,47 (95 %-KI [3,16; 6,32]) mit einem p-Wert von p < 0,0001.

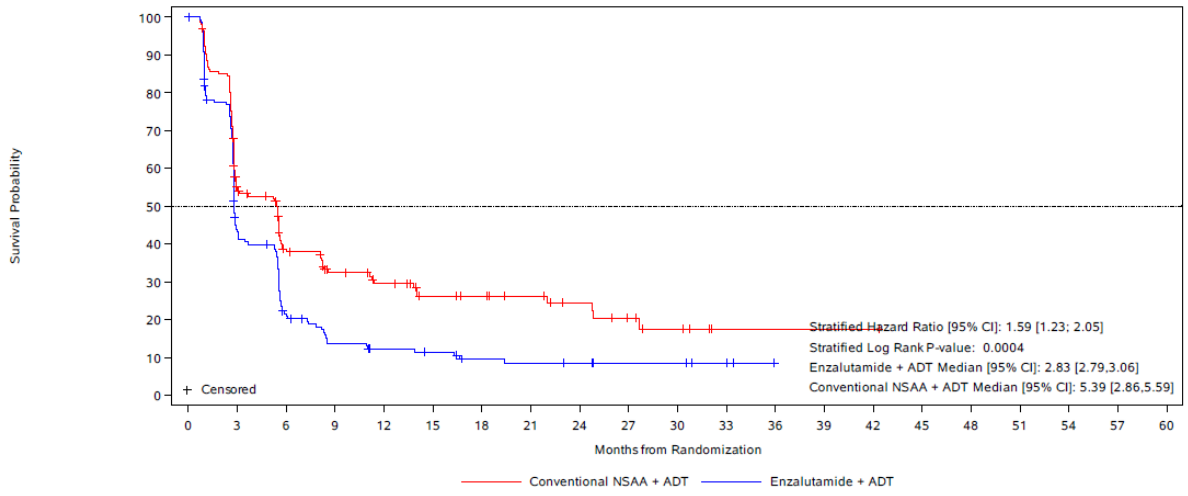
Eine statistisch signifikant schnellere Senkung des PSA-Wertes unterhalb die Nachweisbarkeitsgrenze von < 0,2 ng/ml unter Enzalutamid + ADT konnte auch in der Studie ENZAMET beobachtet werden (HR = 1,59 (95 %-KI [1,23; 2,05]), p = 0,0004). Demnach trat eine nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes im Median 2,56 Monate früher unter Enzalutamid + ADT im Vergleich zur NSAA + ADT-Gruppe ein (Enzalutamid + ADT: 2,83 Monate (95 %-KI [2,79; 3,06]) vs. NSAA + ADT: 5,39 Monate (95 %-KI [2,86; 5,59])).



Number at risk

Placebo + ADT	175	117	94	72	53	25	7	3	0
Enzalutamide + ADT	194	63	40	23	12	9	3	2	0

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	68	32	19	15	13	9	8	7	5	5	3	0	0	0	0
Conventional NSAA + ADT	195	86	52	38	31	22	19	16	12	8	5	1	1	1	1	0

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

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.

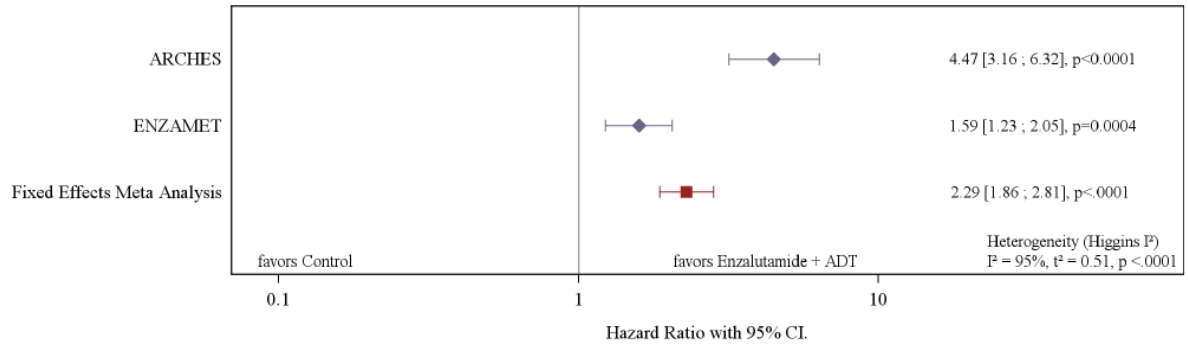


Abbildung 46: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“
Quelle: entnommen aus (68)

Im Rahmen der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ zeigte sich bei einer erheblichen Heterogenität (I^2 = 95 %; p < 0,0001; siehe Abbildung 46) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 2,29 (95 %-KI [1,86; 2,81]), p < 0,0001).

Trotz der auftretenden Heterogenität, bei welcher ein Pooling nicht mehr regelhaft durchgeführt wird, wird die Durchführung der Meta-Analyse aufgrund der deutlichen und gleichgerichteten Effekte innerhalb der Einzelstudien als sinnvoll erachtet und das Ergebnis der Meta-Analyse folglich in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.

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 zur Schmerzprogression“ – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzprogression“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Bewertung der Schmerzprogression erfolgte anhand des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*). Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2), welcher von den Patienten beantwortet wird und dazu dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Die Zeit bis zur Schmerzprogression war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Schmerzprogression, welche einen Anstieg um zwei oder mehr Punkte in der Frage 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*“ – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete. Patienten, welche keine Schmerzprogression bis zum Zeitpunkt der Analyse erfuhren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Bei Patienten, bei denen kein BPI-SF-Wert zu *Baseline* oder nach *Baseline* vorlag, wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Der Schmerz wurde auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Eine Erhebung des BPI-SF fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen 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 „Zeit bis zur Schmerzprogression“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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 Schmerzprogression“ 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 Schmerzprogression“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI – Frage 3; ≥ 2 Punkte)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 Schmerzprogression (BPI – Frage 3; ≥ 2 Punkte)					
ARCHES	75/194 (38,7)	16,59 [13,70; 22,08]	76/175 (43,4)	13,86 [11,07; n. e.]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,2523

Quelle: (69)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; BPI: *Brief Pain Inventory*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression, definiert als eine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte in der Frage 3 des BPI-SF, zeigte sich eine längere mediane Zeit bis zum Beginn einer Schmerzprogression im Enzalutamid + ADT-Arm (Median: 16,59 Monate (95 %-KI: [13,70; 22,08])) im Vergleich zur Placebo + ADT-Gruppe (Median: 13,86 Monate (95 %-KI: [11,07; n. e.])). Der Unterschied war mit einer HR von 0,83 (95 %-KI [0,60; 1,14], p = 0,2523) statistisch nicht signifikant.

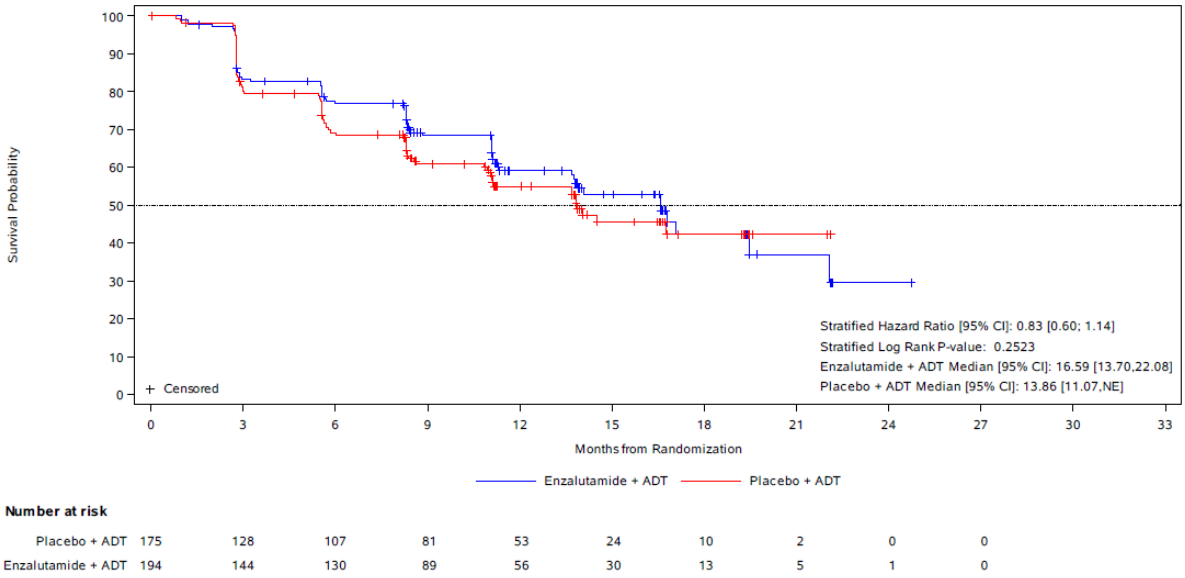


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

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.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz nach BPI-SF“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Erhebung des Endpunkts Schmerz erfolgte unter Verwendung des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), welcher von Patienten beantwortet wird und dazu dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Die mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) errechnete sich dabei aus dem Durchschnitt der Punktzahlen der Fragen 3, 4, 5 und 6 des BPI (schlimmster Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, geringster Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, durchschnittliche Schmerzen, Schmerzen im Augenblick). Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) war definiert als Frage 3 des BPI. Die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) errechnete sich aus den Fragen 9A-G (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude). Die Bewertung der Beeinflussung erfolgte anhand einer Skala von 0 bis 10 Punkten je Frage. Eine Erhebung des BPI-SF fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen 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. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufwiesen. Für den Endpunkt „Schmerz“ erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 85 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population).
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; 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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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 „Schmerz nach BPI-SF“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Eine Erhebung des BPI-SF 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 bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen wurde.

Die nachfolgende Tabelle 4-61 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des BPI-SF Fragebogen je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist in der Woche 37 noch gewährleistet.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten zum BPI-SF für die Studie ARCHES

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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	192	179 (92,3)	174	165 (94,3)
Woche 13	192	180 (92,8)	174	165 (94,3)
Woche 25	180	166 (85,6)	165	155 (88,6)
Woche 37	176	170 (87,6)	158	148 (84,6)
Woche 49	137	126 (64,9)	125	118 (67,4)
Woche 61	94	83 (42,8)	88	81 (46,3)
Woche 73	56	50 (25,8)	48	44 (25,1)
Woche 85	24	22 (11,3)	18	16 (9,1)
Woche 97	11	11 (5,7)	5	4 (2,3)
Woche 109	2	1 (0,5)	0	0 (0,0)
30 Tage *Safety*-FU	27	14 (7,2)	46	25 (14,3)
LT-FU 1	13	9 (4,6)	10	4 (2,3)
LT-FU 2	10	6 (3,1)	4	2 (1,1)
LT-FU 3	8	7 (3,6)	3	2 (1,1)
LT-FU 4	5	5 (2,6)	1	1 (0,6)
LT-FU 5	2	2 (1,0)	0	0 (0,0)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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 (%)
LT-FU 6	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Quelle: (61)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FU: Nachbeobachtung (*Follow-up*); LT: Langzeit (*Long-Term*); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + 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)**
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3)								
ARCHES	174	1,52 (2,31)	0,33 (0,18)	162	1,60 (2,27)	0,21 (0,18)	0,11 [-0,31; 0,53] p = 0,598	0,06 [-0,16; 0,27]
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3–6)								
ARCHES	174	1,17 (1,75)	0,34 (0,14)	162	1,17 (1,57)	0,33 (0,14)	0,01 [-0,31; 0,33] p = 0,955	0,01 [-0,21; 0,22]
Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF – Frage 9a–9g)								
ARCHES	174	1,13 (1,97)	0,29 (0,16)	162	1,05 (1,76)	0,39 (0,15)	-0,10 [-0,45; 0,25] p = 0,569	-0,06 [-0,28; 0,15]

Quelle: (69)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; 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*; SE: *Standard error*

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

Gemessen wurde die Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 85 einschließlich der Sicherheits- und Langzeitnachbeobachtung für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (*pain severity score*) (BPI Frage 3), die „mittlere Schmerzintensität“ (*Mean pain intensity score*) (BPI Frage 3-6), sowie die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (*pain interference score*) (BPI Frage 9a-g) auf Basis eines MMRM-Modells.

Für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (LS-MD = 0,11 (95 %-KI [-0,31; 0,53]), p = 0,598), die „mittlere Schmerzintensität“ (LS-MD = 0,01 (95 %-KI [-0,31; 0,33]), p = 0,955) und die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (LS-MD = -0,10 (95 %-KI [-0,45; 0,25]), p = 0,569) ergab sich auf Basis des MMRM-Modells jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Der jeweilige graphische Verlauf über die Studienvisiten kann der Abbildung 48 bis Abbildung 50 entnommen werden.

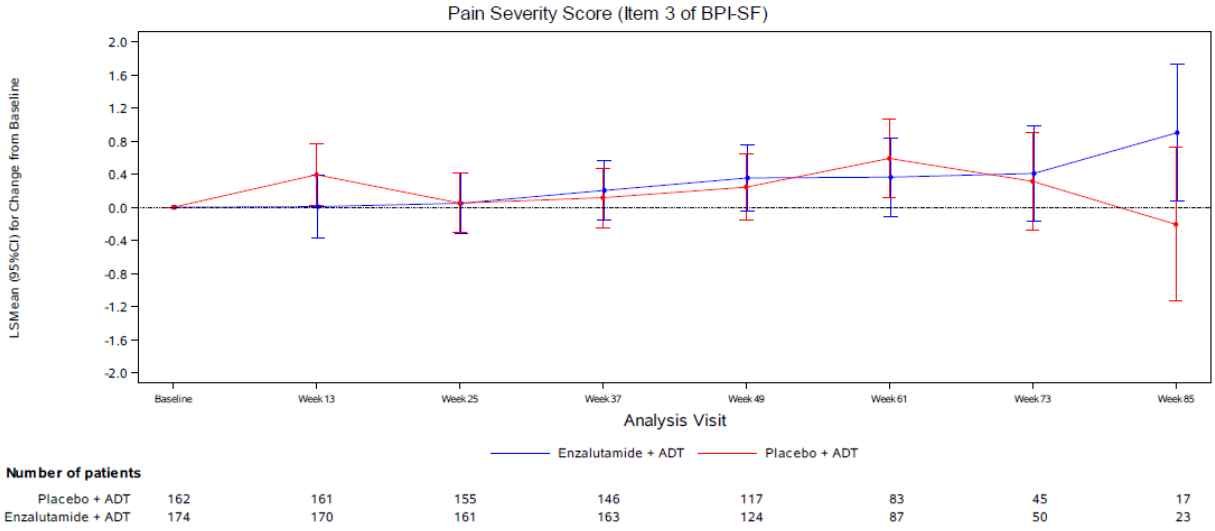


Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

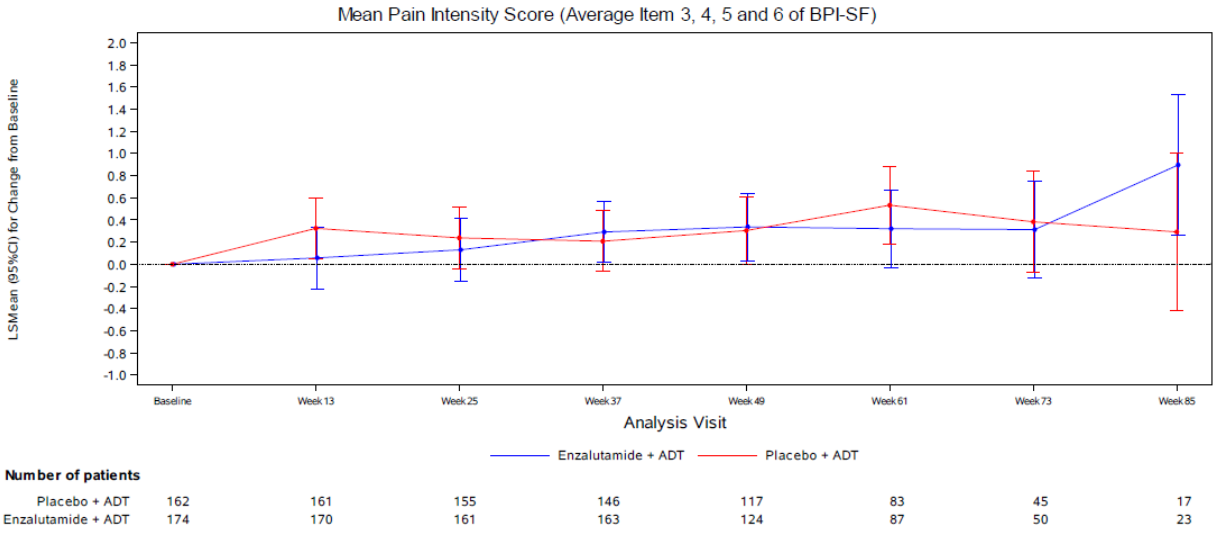


Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3–6)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

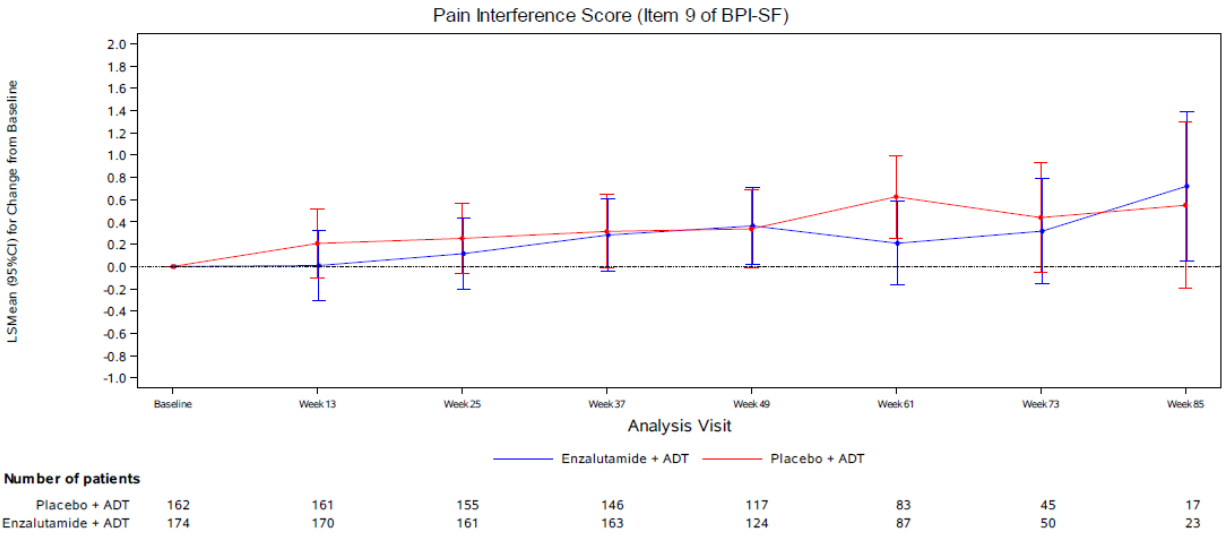


Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF – Frage 9a–9g)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

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 „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ – RCT

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

Tabelle 4-63: 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: o das Auftreten einer radiographischen Krankheitsprogression, gemäß unabhängigem zentralen Review, o eine PSA-Progression, o 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 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-Ergebnissen nach *Baseline* auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Ereignisse können 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 und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: mITT: *Modified Intention-to-Treat*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SSE: Symptomatisches skelettales 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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).

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 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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	12/194 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	55/175 (31,4)	n. e. [16,59; n. e.]	0,17 [0,09; 0,31] p < 0,0001

Quelle: (69)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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 6,2 % (12/194) der Patienten unter Enzalutamid + ADT bzw. 31,4 % (55/175) der Patienten unter Placebo + ADT zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Kastrationsresistenz auf. Die mediane „Zeit bis zur Kastrationsresistenz" wurde zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,17 (95 %-KI [0,09; 0,31]) 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 83 %. Die Ereigniszeitanalysen der jeweiligen Einzelkomponenten des Endpunkts „Zeit bis zur Kastrationsresistenz" in der Studie ARCHES sind der Tabelle 4-66 zu entnehmen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponenten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARCHES)

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]
Einzelkomponente – PSA-Progression					
ARCHES	5/194 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/175 (17,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,05; 0,31] p < 0,0001
Einzelkomponente – Radiographische Progression					
ARCHES	6/194 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/175 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,10; 0,65] p = 0,0020
Einzelkomponente – Symptomatisches skelettales Ereignis					
ARCHES	1/194 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/175 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,02; 1,05] p = 0,0229

Quelle: (71)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; PSA: Prostataspezifisches Antigen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

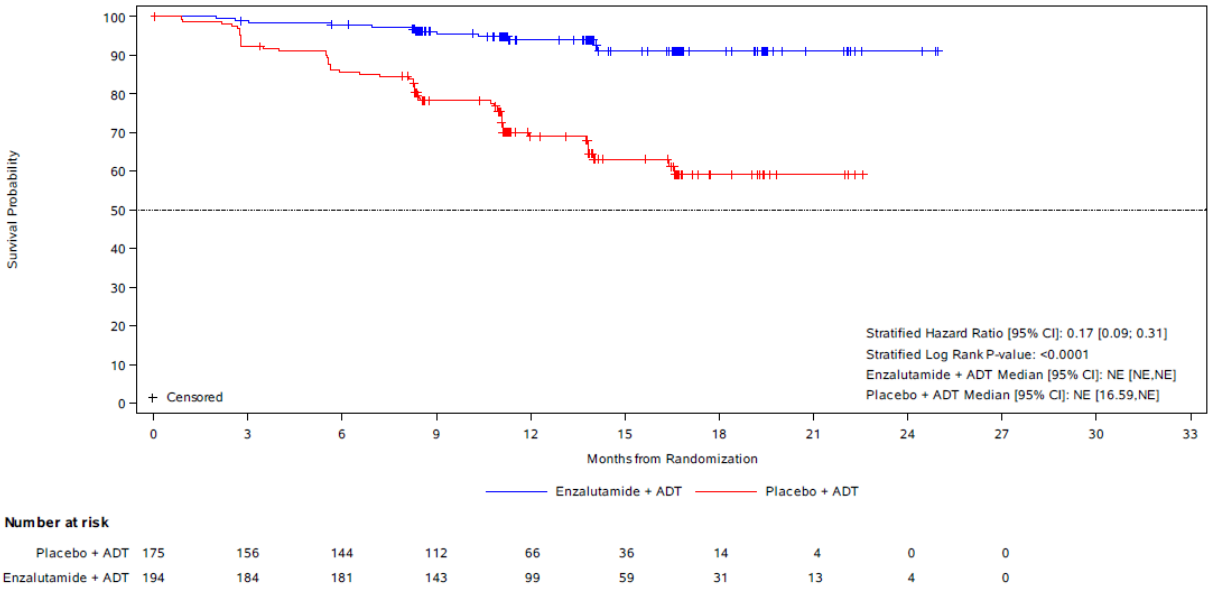
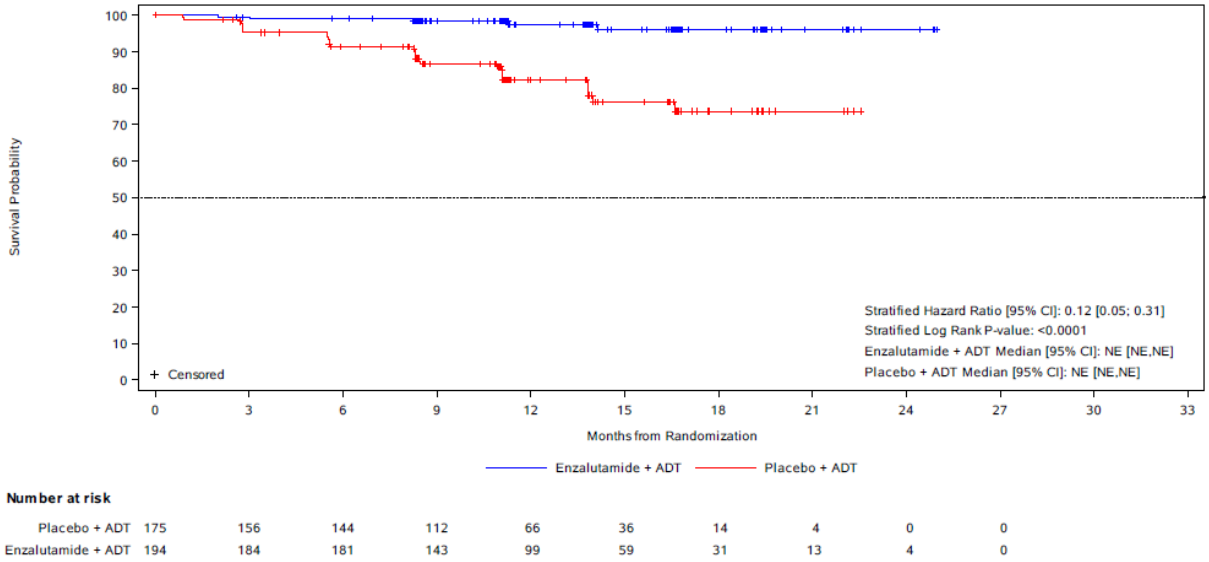


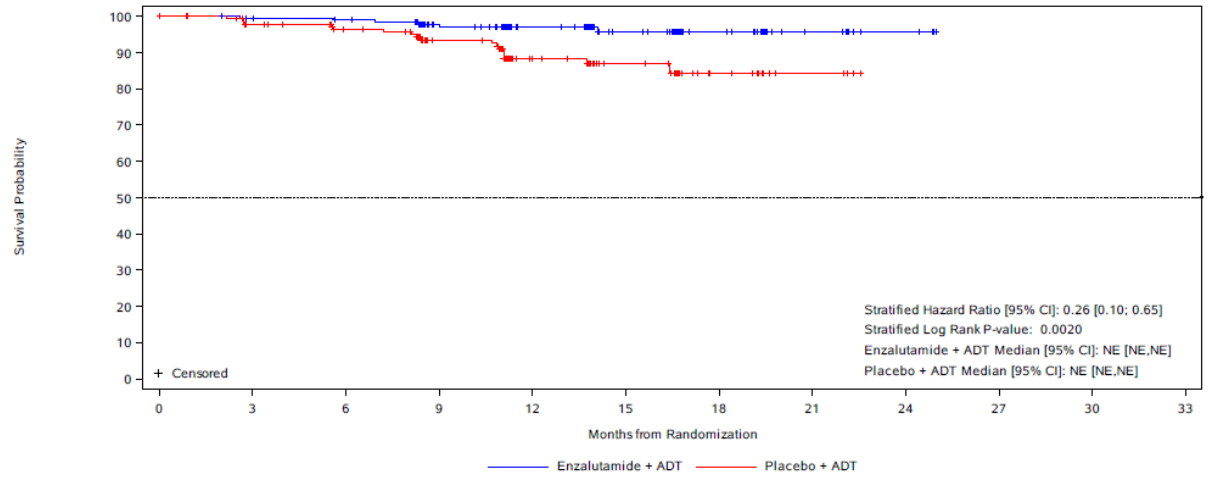
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	156	144	112	66	36	14	4	0	0
Enzalutamide + ADT	194	184	181	143	99	59	31	13	4	0

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente PSA-Progression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)



Number at risk

Placebo + ADT	175	156	144	112	66	36	14	4	0	0
Enzalutamide + ADT	194	184	181	143	99	59	31	13	4	0

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente Radiographische Progression“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)

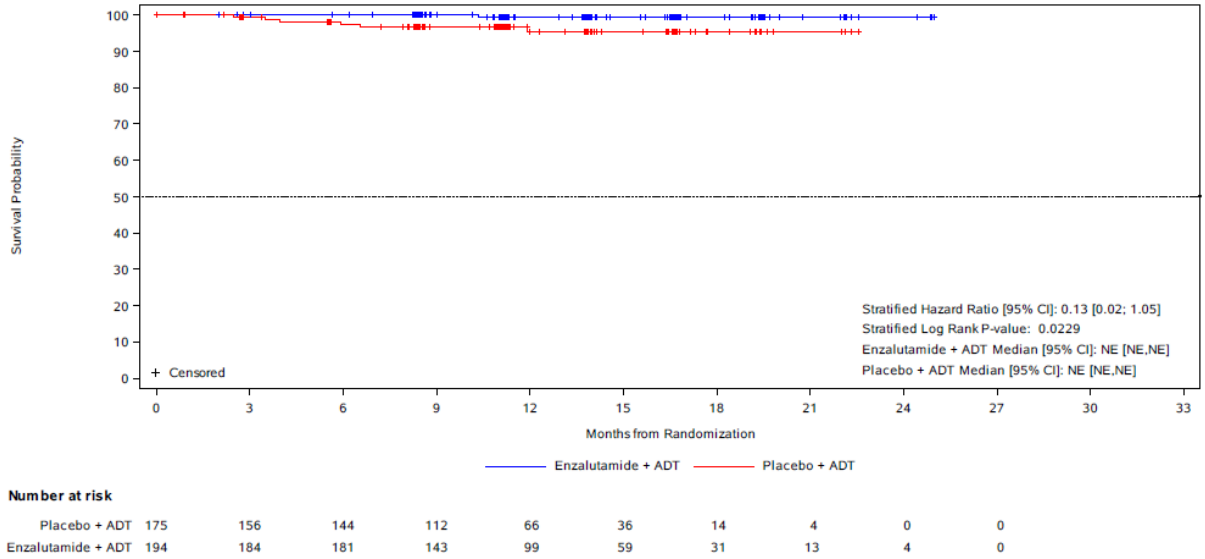


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz – Einzelkomponente Symptomatisches skelettales Ereignis“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (73)

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 „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 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	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 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der 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 4-68: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

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. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

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

Tabelle 4-69: 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**		**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]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
ARCHES	10/194 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/175 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,19; 0,87] p = 0,0164
ENZAMET	23/195 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/195 (40,0)	n. e. [35,38; n. e.]	0,24 [0,15; 0,38] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,28 [0,18; 0,41] p < 0,0001 I^2 = 29 %
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (einschließlich der Todesfälle)					
ARCHES	14/194 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/175 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0243
ENZAMET	31/195 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/195 (42,1)	47,93 [32,92; n. e.]	0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,35 [0,24; 0,50] p < 0,0001 I^2 = 20 %

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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 Studie ARCHES ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie" wurde in keinem der beiden Behandlungsarme zum Zeitpunkt des Datenschnittes erreicht. Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 59 %

reduzierte Wahrscheinlichkeit auf im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR = 0,41 (95 %-KI [0,19; 0,87]), p = 0,0164).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der Studie ARCHES, einschließlich der bis zur Analyse aufgetretenen Todesfälle, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet und das Ergebnis der Primäranalyse bestätigt werden (HR = 0,48 (95 %-KI [0,25; 0,92]), p = 0,0243).

In der Studie ENZAMET begannen zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe (11,8 %) weniger Patienten eine neue antineoplastische Therapie als im Kontrollarm (40,0 %). Die mediane „Zeit bis zur Initiierung einer antineoplastischen Therapie“ wurde in keinem der beiden Behandlungsarme zum Zeitpunkt des Datenschnittes erreicht. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,24 (95 %-KI [0,15; 0,38], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT. Dieses Ergebnis bestätigte sich zudem in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes aufgetretenen Todesfälle (HR = 0,31 (95 %-KI [0,20; 0,47]), p < 0,0001).

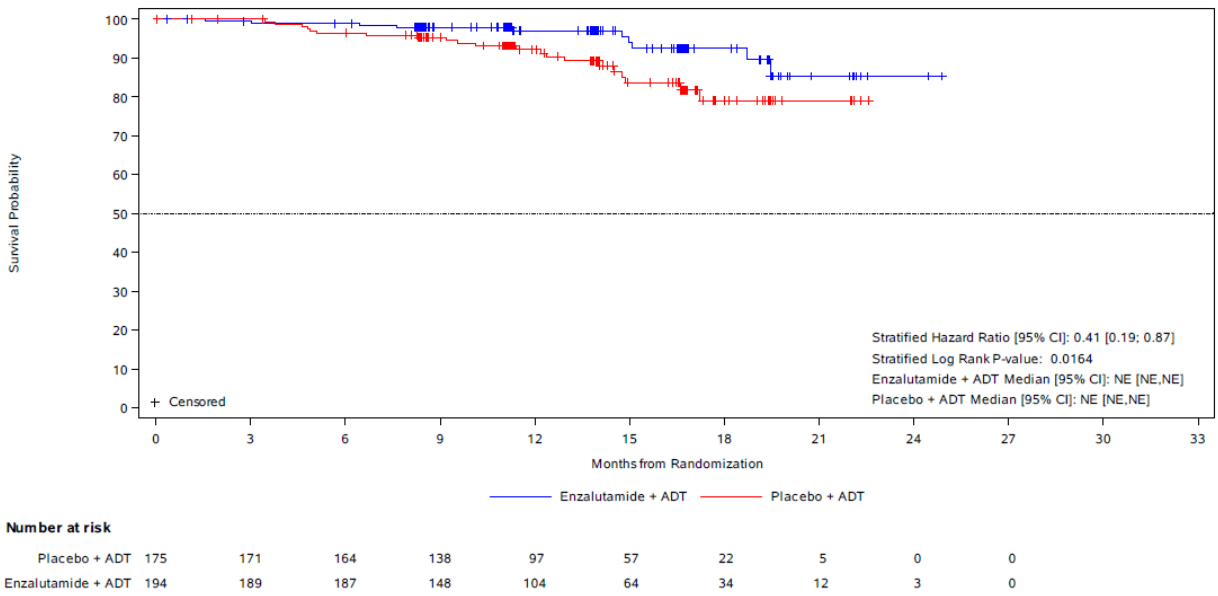
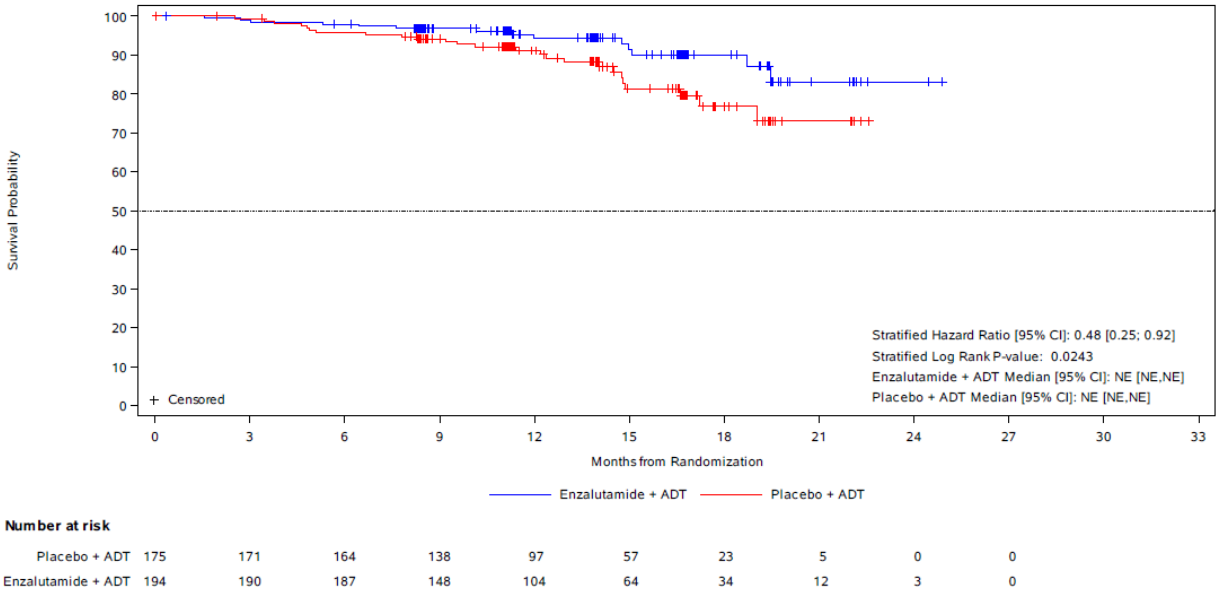


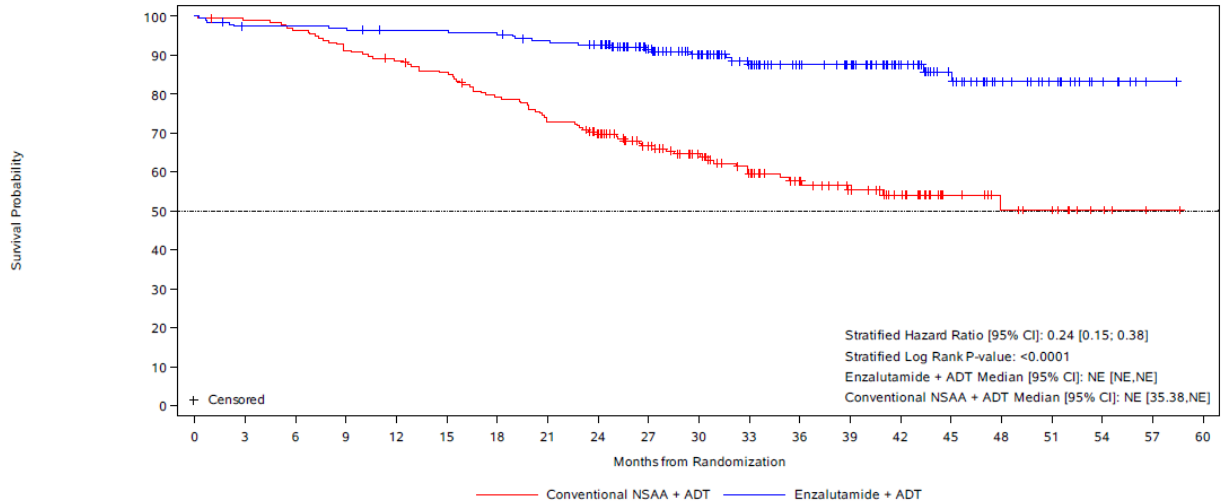
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	171	164	138	97	57	23	5	0	0
Enzalutamide + ADT	194	190	187	148	104	64	34	12	3	0

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	188	188	187	184	184	182	177	172	146	123	100	84	77	54	36	24	17	8	2	0
Conventional NSAA + ADT	195	192	187	177	171	164	151	139	126	102	84	67	55	46	35	19	13	11	5	1	0

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

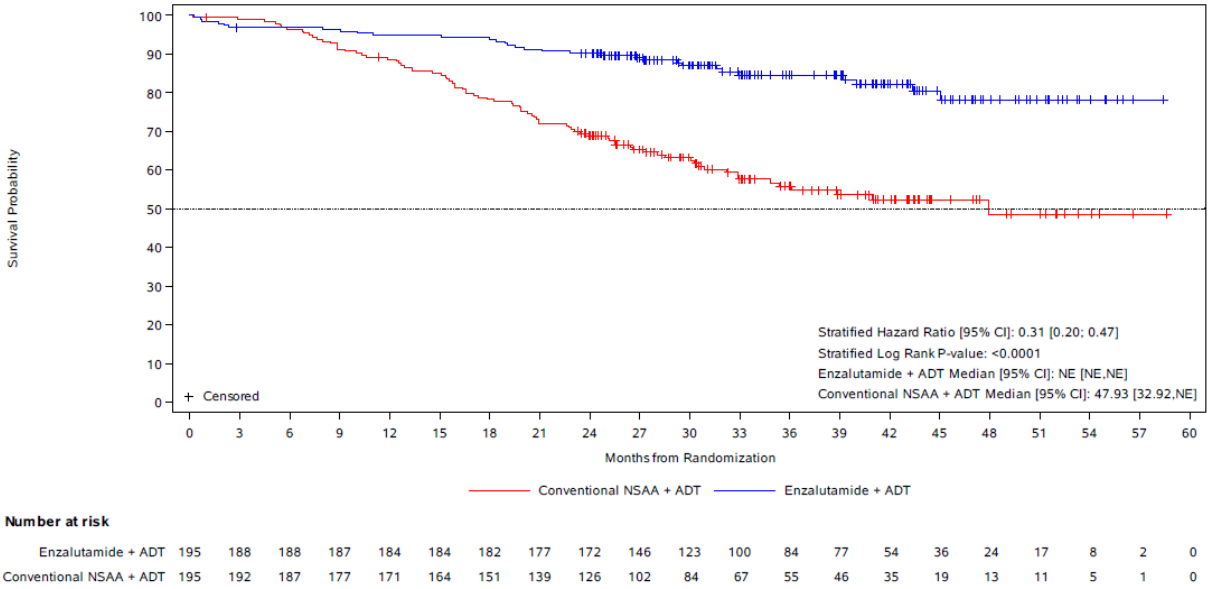


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

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.

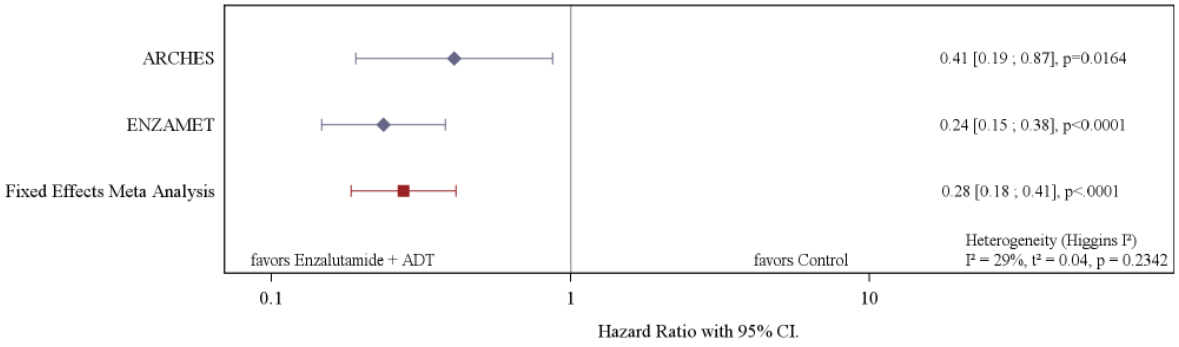


Abbildung 59: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“
Quelle: entnommen aus (68)

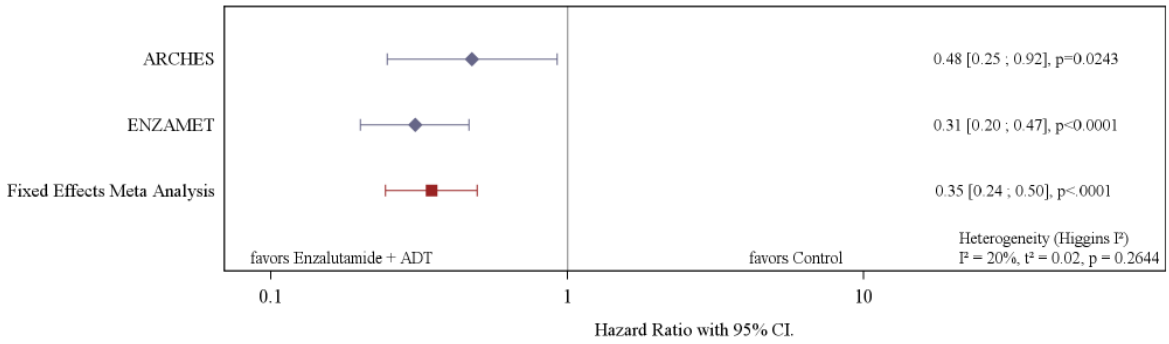


Abbildung 60: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse“
Quelle: entnommen aus (68)

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studien ARCHES und ENZAMET ergab sich bei wahrscheinlich unbedeutender Heterogenität (I^2 = 29 %) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der Kontrollgruppe (HR = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,41]), p < 0,0001; siehe Abbildung 59). Demnach wiesen die Patienten unter Enzalutamid + ADT ein um 72 % geringeres Risiko für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auf als die Patienten in der Kontrollgruppe.

Dies konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle bestätigt werden (HR = 0,35 (95 %-KI [0,24; 0,50]), p < 0,0001). Die Patienten unter Enzalutamid + ADT wiesen ein um 65 % geringeres Risiko für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auf als die Patienten in der Kontrollgruppe.

Für die Ableitung zum Zusatznutzen wird das Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen.

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

4.3.1.3.1.2.11 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der 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 4-71: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

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. (1)

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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

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

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

Tabelle 4-72: 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**		**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]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
ARCHES	5/194 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/175 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,14; 1,19] p = 0,0900
ENZAMET	9/195 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/195 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,28 [0,15; 0,53] p < 0,0001 I^2 = 0 %
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle					
ARCHES	10/194 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/175 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,26; 1,31] p = 0,1908
ENZAMET	22/195 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/195 (26,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,21; 0,59] p < 0,0001
Meta-Analyse					0,41 [0,27; 0,63] p < 0,0001 I^2 = 10 %

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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 der ARCHES-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 (2,6 %) ein geringerer Anteil an Patienten eine nachfolgende zytotoxische Chemotherapie im Vergleich zum Placebo + ADT-Arm (6,3 %). Eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT senkte die Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie um 59 % gegenüber der

Kontrollgruppe, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen (HR = 0,41 (95 %-KI [0,14; 1,19]), p = 0,0900).

Auch unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle (Sensitivitätsanalyse) in der Studie ARCHES war der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht statistisch signifikant (HR = 0,59 (95 %-KI [0,26; 1,31]), p = 0,1908).

Ein geringerer Anteil an Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (4,6 %) mit Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie im Vergleich zum NSAA + ADT-Arm (15,9 %) war auch in der Studie ENZAMET zu beobachten. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,23 (95 %-KI [0,10; 0,50], p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT ergab sich auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle (HR = 0,35 (95 %-KI [0,21; 0,59]), p < 0,0001).

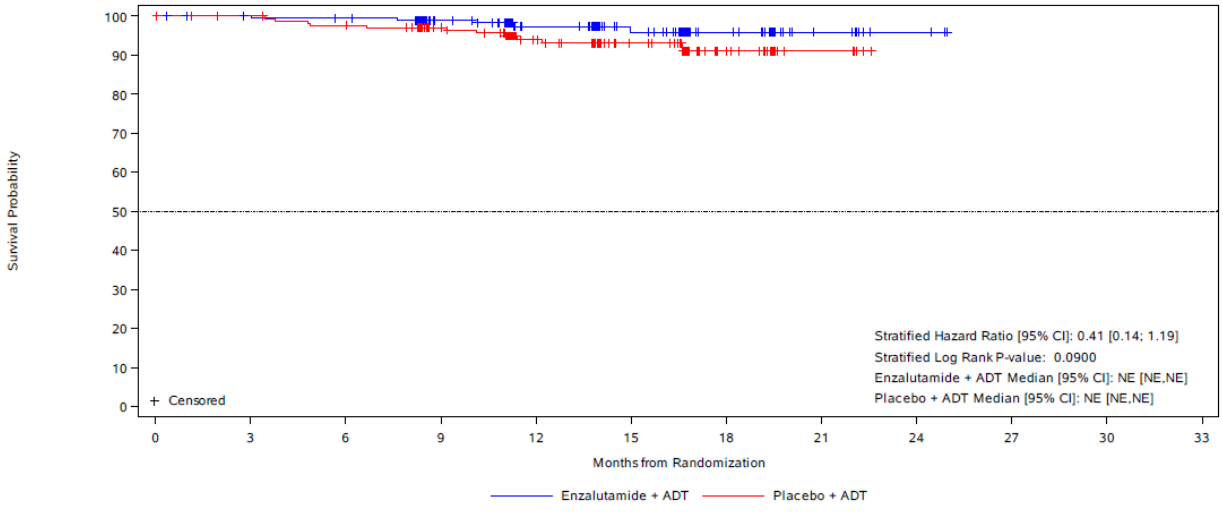
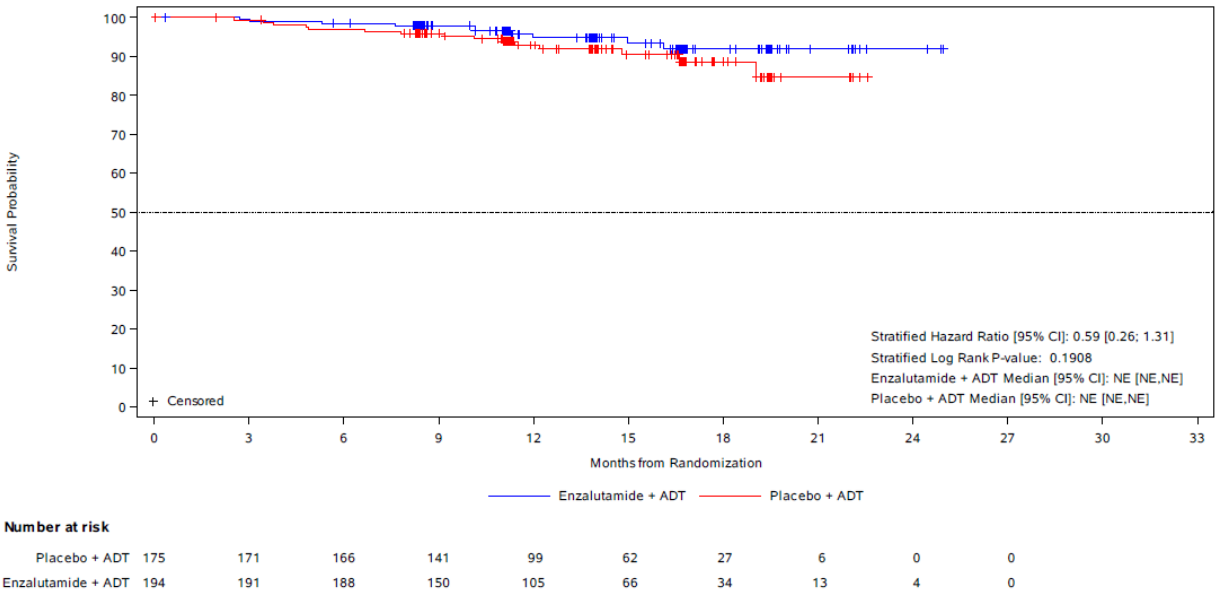


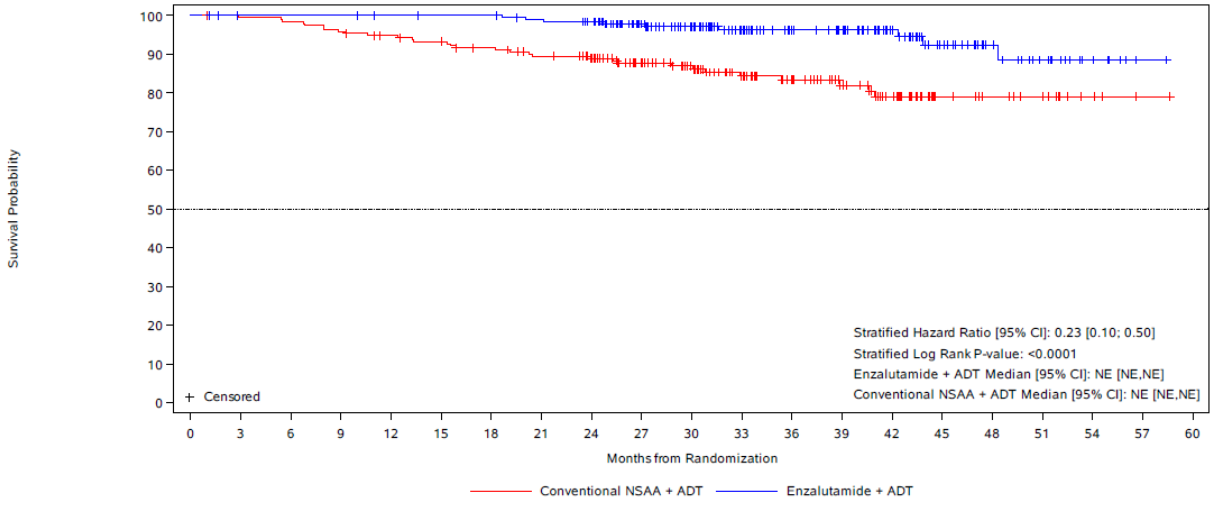
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Placebo + ADT	175	171	166	141	99	62	27	6	0	0
Enzalutamide + ADT	194	191	188	150	105	66	34	13	4	0

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse) – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	192	192	192	190	189	189	185	180	153	131	106	89	82	59	38	25	17	8	2	0
Conventional NSAA + ADT	195	193	191	186	181	177	171	164	155	131	111	89	73	60	45	20	15	12	5	1	0

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

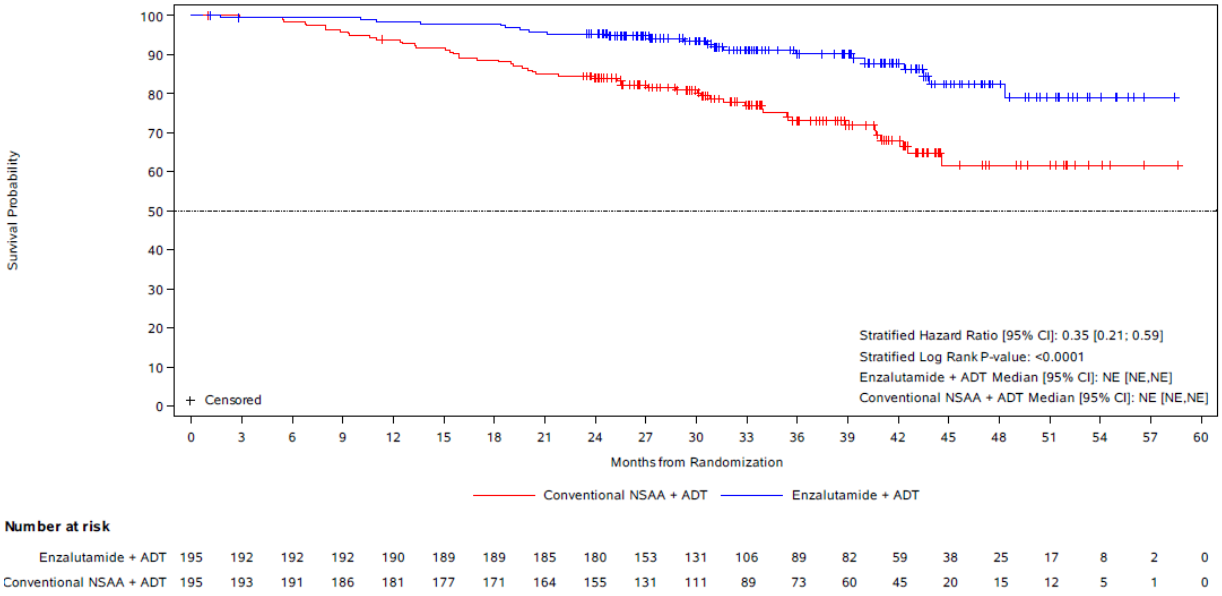


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse) – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

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.

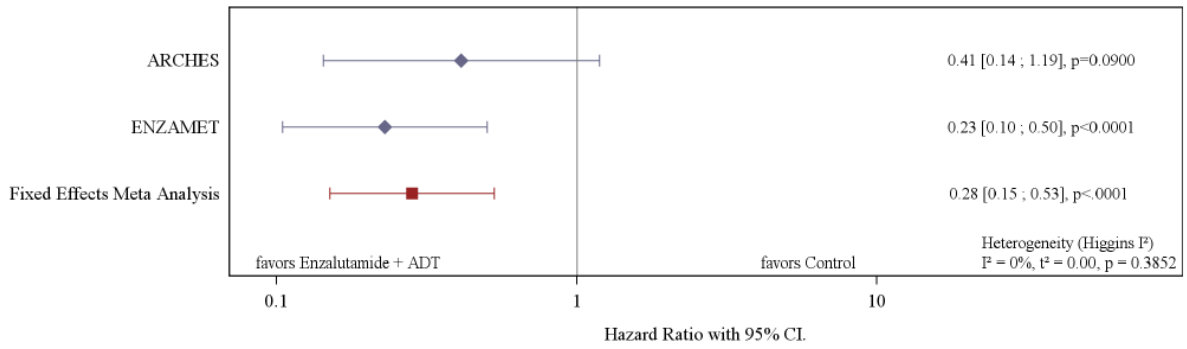


Abbildung 65: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“
Quelle: entnommen aus (68)

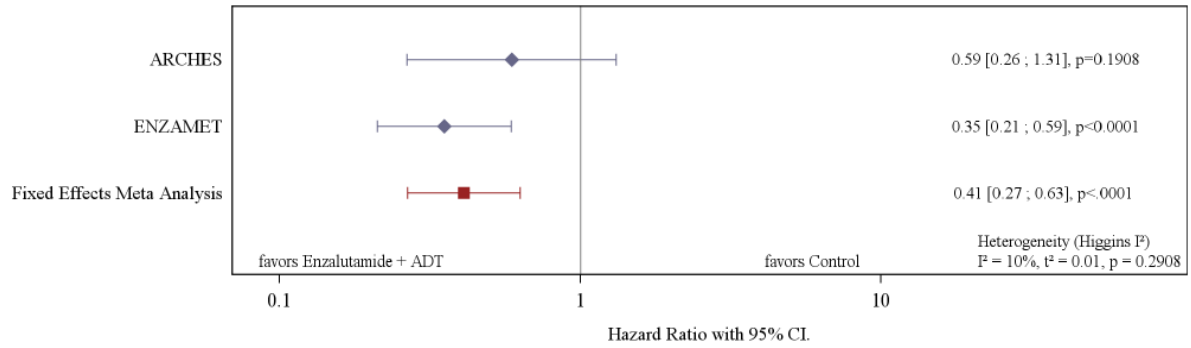


Abbildung 66: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (Sensitivitätsanalyse)
Quelle: entnommen aus (68)

Die Meta-Analyse für die Primäranalyse der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wies keine Heterogenität zwischen den Studien ARCHES und ENZAMET auf (siehe Abbildung 65). Insgesamt ergab sich unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT bzw. MAB ein um 72 % geringeres Risiko für die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, welches statistisch signifikant war (HR = 0,28 (95 %-KI [0,15; 0,53]), p < 0,0001).

Dieses Ergebnis konnte unter Einbeziehung der Todesfälle bei wahrscheinliche unbedeutender Heterogenität (I^2 = 10 %) bestätigt werden (HR = 0,41 (95 %-KI [0,27; 0,63]), p < 0,0001).

Für die Ableitung zum Zusatznutzen wird das Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen.

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

4.3.1.3.1.2.12 Endpunkt „Gesamtansprechrate“ – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrate“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	Die Objektive Ansprechrate (ORR) wurde berechnet als der Anteil an 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 CR oder PR als bestes RECIST-Gesamtansprechen. 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. Eine radiographische Beurteilung fand beim *Screening*, in Woche 13 sowie darauffolgend alle 12 Wochen einschließlich Langzeitnachbeobachtung statt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen-Analyse auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (*complete response)*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Teilweises Ansprechen (*partial response)*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In 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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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 „Gesamtansprechrate“ 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 „Gesamtansprechrate“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR[b] [95 %-KI] OR[b] [95 %-KI] ARR[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesamtansprechrate					
ARCHES	62	51 (82,3)	54	33 (61,1)	1,346 [1,057; 1,715][d] 2,950 [1,260; 6,909] 21,1 % [5,0 %; 37,3 %] p = 0,0128

Quelle: (69)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Für das Relative Risiko, die *Odds Ratio* und die Absolute Risikoreduktion wird ein asymptotisches 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) *Cochran-Mantel-Haenszel-Test*
d: Kehrwert RR: 0,743 [0,583; 0,946]
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ARCHES erreichten 51/62 Patienten (82,3 %) im Enzalutamid + ADT-Arm gegenüber 33/54 Patienten (61,1 %) im Placebo + ADT-Arm ein Gesamtansprechen. Das Risiko ein Gesamtansprechen zu erreichen war zugunsten von Enzalutamid + ADT statistisch signifikant erhöht (RR = 1,346 (95 %-KI [1,057; 1,715]), p = 0,0128).

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.

4.3.1.3.1.2.13 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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	nicht erhoben
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. (29) Eine Erhebung des EORTC fand zu Studienbeginn, 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 (Obstipation Woche 204) 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 erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen. Zudem mussten die Patienten einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* besitzen.

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 „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	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 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).

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 4-78 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 60 gewährleistet.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 für die Studie ENZAMET

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N =195)	
	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	195	175 (89,7 %)	195	176 (90,3 %)
Tag 29	195	173 (88,7 %)	194	174 (89,2 %)
Woche 12	193	174 (89,2 %)	193	174 (89,2 %)
Woche 24	190	171 (87,7 %)	191	177 (90,8 %)
Woche 36	189	171 (87,7 %)	183	161 (82,6 %)
Woche 48	183	159 (81,5 %)	170	150 (76,9 %)
Woche 60	179	156 (80,0 %)	160	142 (72,8 %)
Woche 72	175	158 (81,0 %)	151	133 (68,2 %)
Woche 84	173	157 (80,5 %)	140	118 (60,5 %)
Woche 96	171	148 (75,9 %)	128	107 (54,9 %)
Woche 108	158	126 (64,6 %)	109	91 (46,7 %)
Woche 120	135	115 (59,0 %)	92	78 (40,0 %)
Woche 132	116	94 (48,2 %)	76	60 (30,8 %)
Woche 144	97	72 (36,9 %)	63	54 (27,7 %)
Woche 156	82	65 (33,3 %)	53	42 (21,5 %)
Woche 168	77	68 (34,9 %)	46	43 (22,1 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N =195)	
	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 180	57	49 (25,1 %)	32	26 (13,3 %)
Woche 192	37	30 (15,4 %)	22	17 (8,7 %)
Woche 204	28	23 (11,8 %)	16	11 (5,6 %)
Woche 216	18	16 (8,2 %)	10	8 (4,1 %)
Woche 228	9	9 (4,6 %)	7	5 (2,6 %)
Woche 240	4	4 (2,1 %)	2	2 (1,0 %)
Woche 252	2	2 (1,0 %)	2	2 (1,0 %)

Quelle: (62)

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

Tabelle 4-79: 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		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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	159/195 (81,5)	2,79 [2,63; 2,83]	141/195 (72,3)	2,89 [2,79; 5,55]	1,25 [0,99; 1,59] p = 0,0649
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	82/195 (42,1)	40,84 [19,38; n. e.]	62/195 (31,8)	n. e. [29,50; n. e.]	1,26 [0,90; 1,77] p = 0,1771
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	129/195 (66,2)	8,44 [5,75; 13,67]	120/195 (61,5)	11,07 [8,31; 16,82]	1,10 [0,85; 1,43] p = 0,4509
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	110/195 (56,4)	16,30 [8,41; 19,35]	89/195 (45,6)	19,38 [13,80; 33,22]	1,29 [0,97; 1,73] p = 0,0781
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	112/195 (57,4)	8,34 [5,32; 16,66]	110/195 (56,4)	8,28 [5,49; 18,30]	1,02 [0,77; 1,34] p = 0,8980
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	82/195 (42,1)	40,84 [19,35; n. e.]	67/195 (34,4)	41,53 [30,55; n. e.]	1,16 [0,83; 1,62] p = 0,3845
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	96/195 (49,2)	27,66 [16,59; 36,01]	81/195 (41,5)	27,63 [16,82; 41,40]	1,14 [0,84; 1,56] p = 0,3968
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	73/195 (37,4)	52,44 [36,11; n. e.]	73/195 (37,4)	35,91 [22,41; n. e.]	1,00 [0,72; 1,40] p = 0,9955
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	53/195 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/195 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,70; 1,57] p = 0,8165

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Quelle: (79) Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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) 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 zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

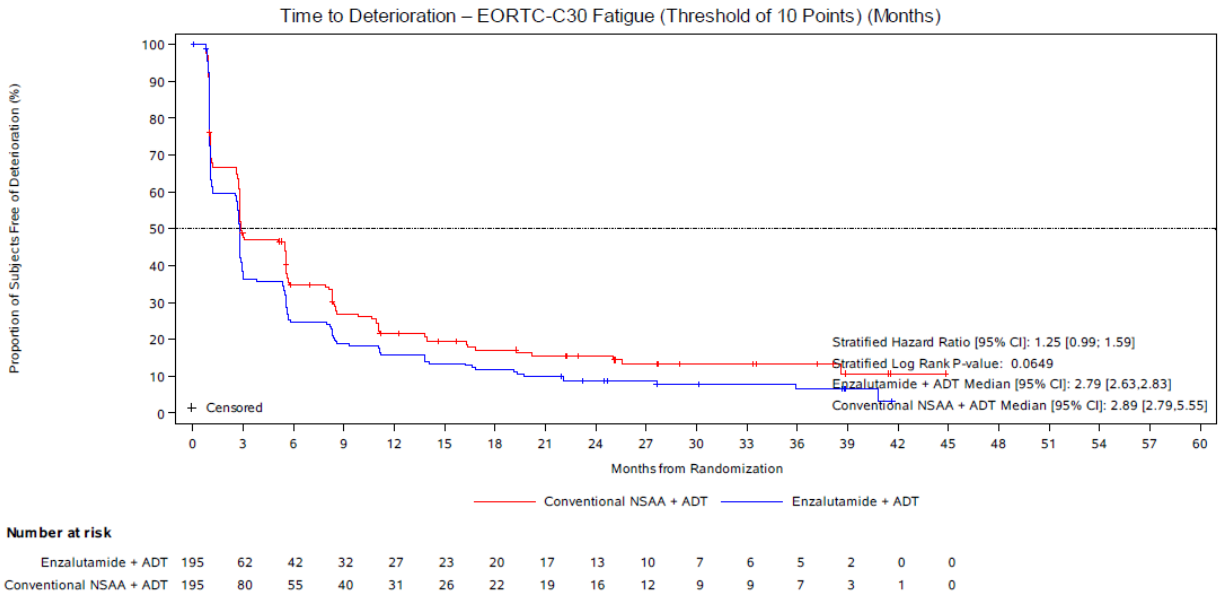
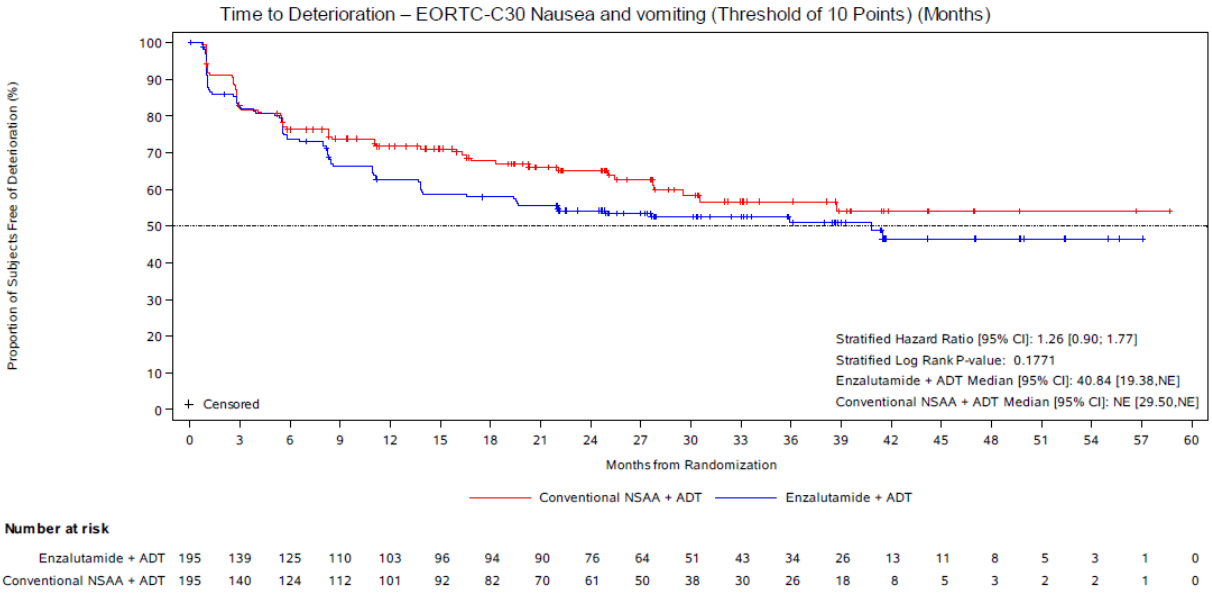


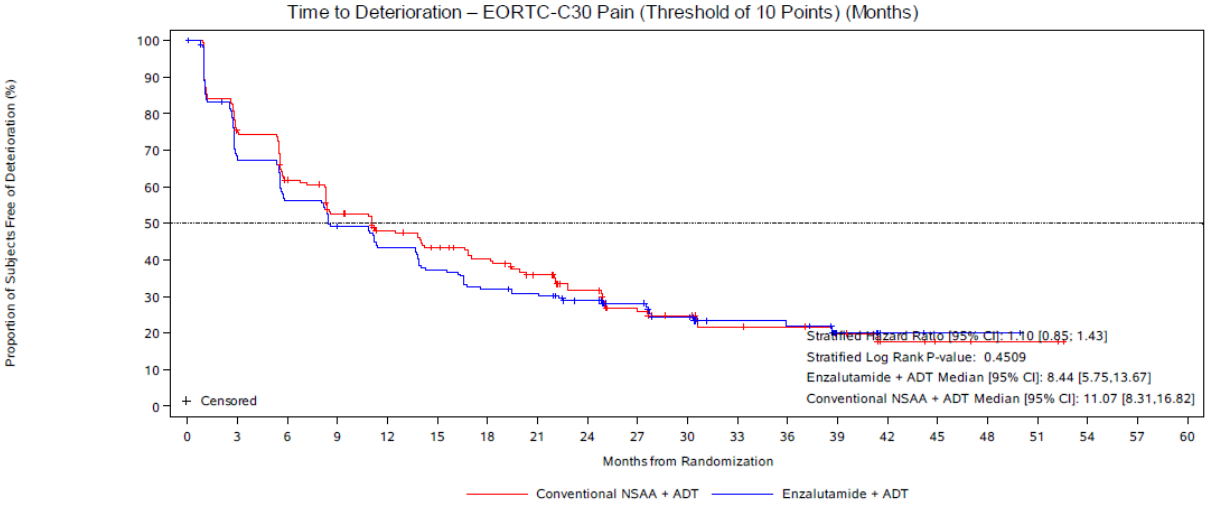
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	139	125	110	103	96	94	90	76	64	51	43	34	26	13	11	8	5	3	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	140	124	112	101	92	82	70	61	50	38	30	26	18	8	5	3	2	2	1	0

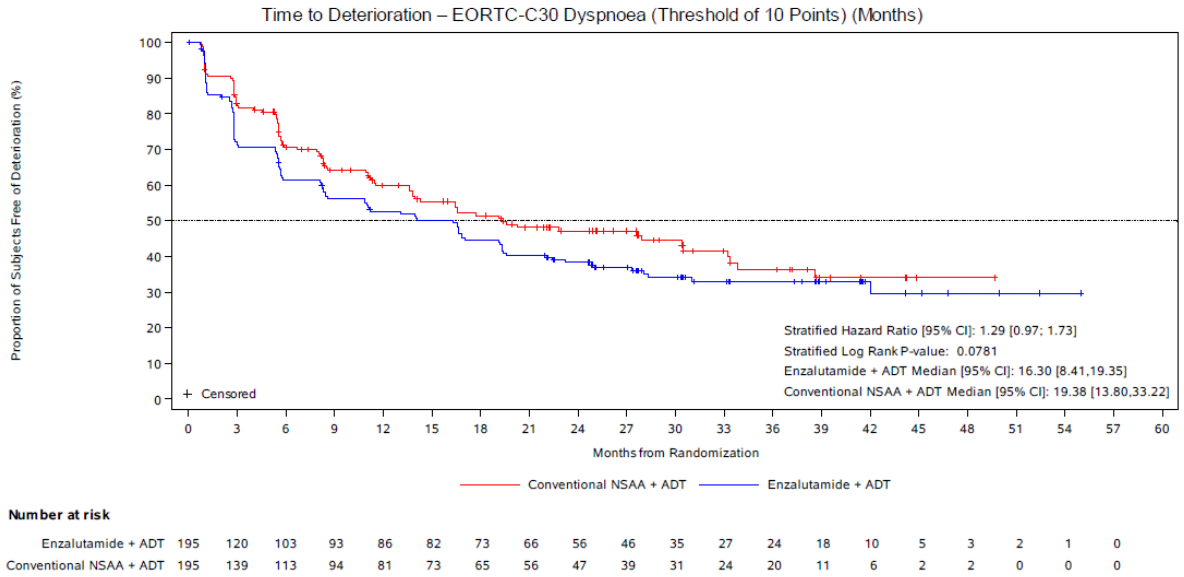
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	115	96	84	73	63	54	51	41	33	24	17	16	6	3	1	1	0	0	
Conventional NSAA + ADT	195	128	103	84	72	63	55	45	35	26	18	14	13	10	5	3	2	2	0	

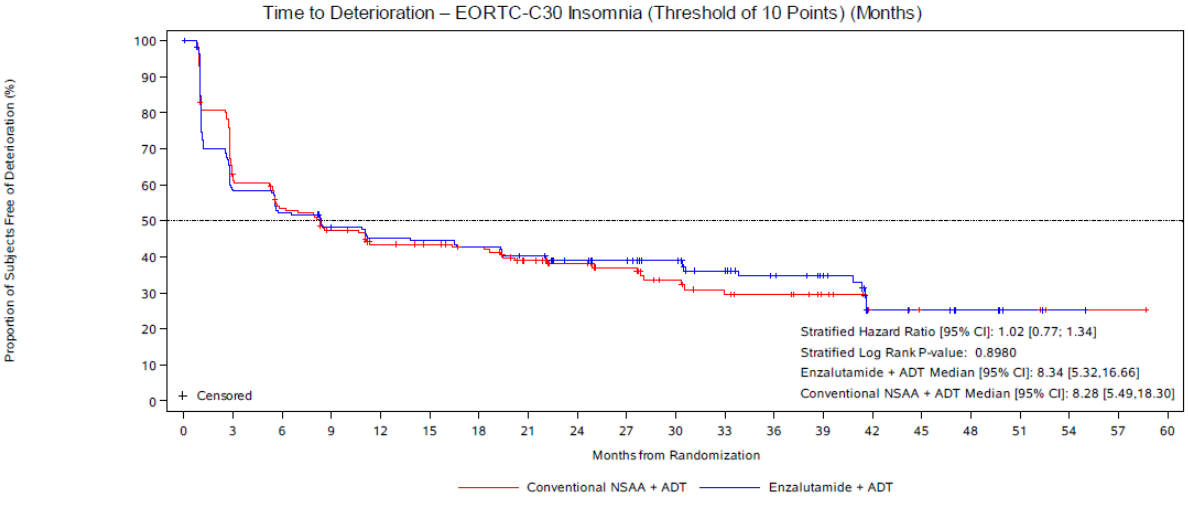
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	120	103	93	86	82	73	66	56	46	35	27	24	18	10	5	3	2	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	139	113	94	81	73	65	56	47	39	31	24	20	11	6	2	2	0	0	0

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	99	89	80	74	73	70	65	56	51	44	34	26	22	10	9	6	2	1	0	0
Conventional NSAA + ADT	195	105	88	76	65	62	58	47	40	34	26	21	19	13	5	3	3	3	1	1	0

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

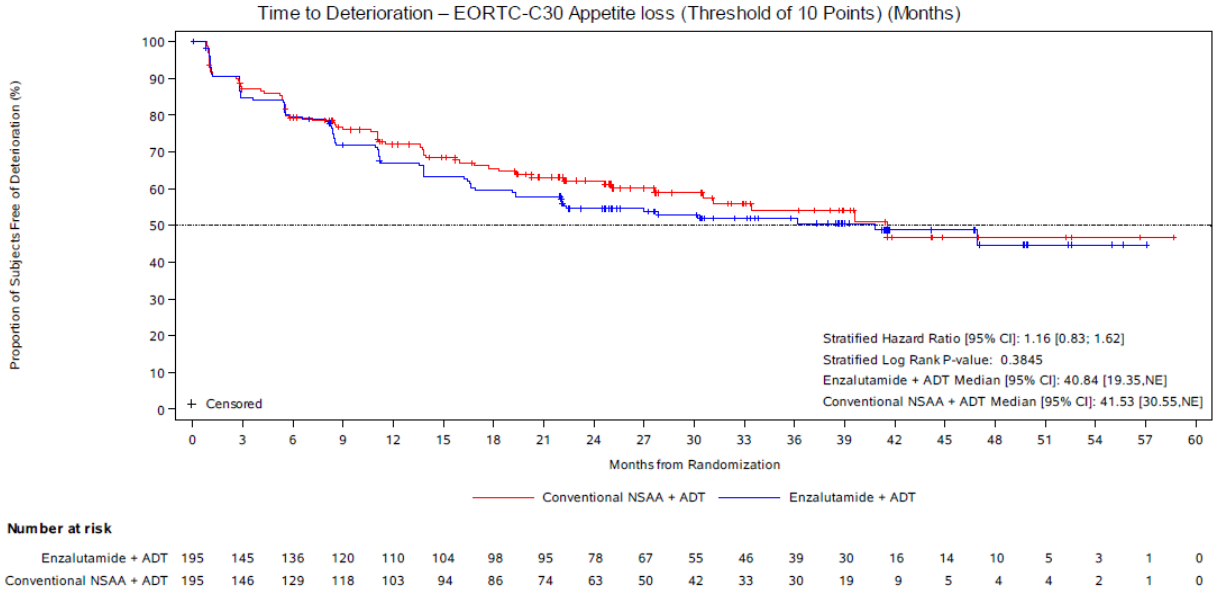


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

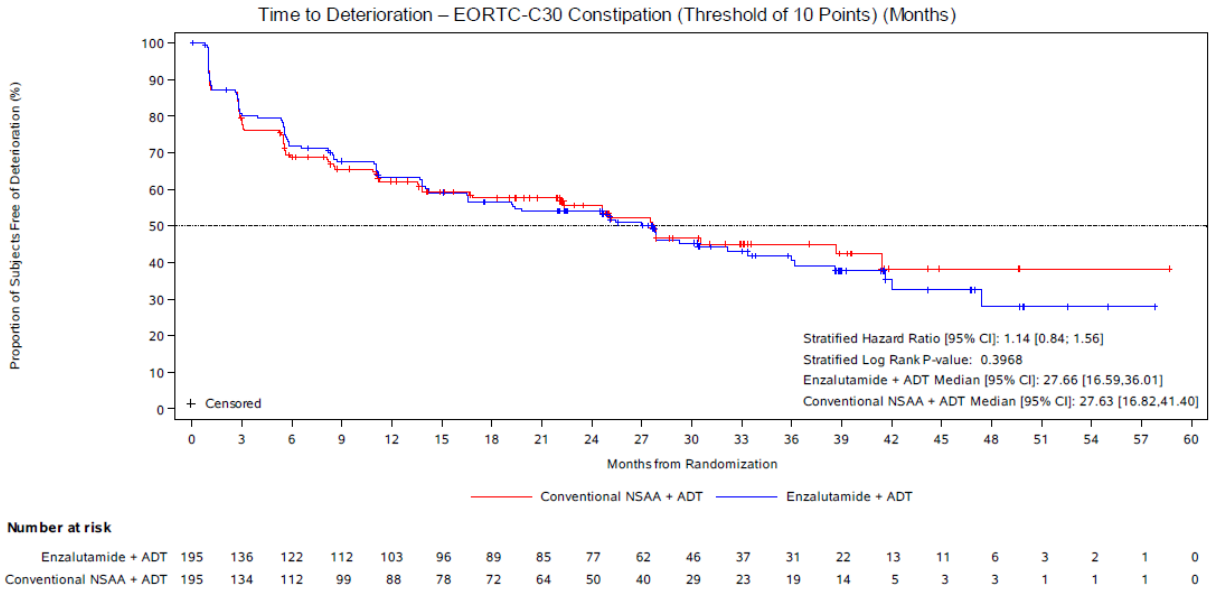


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

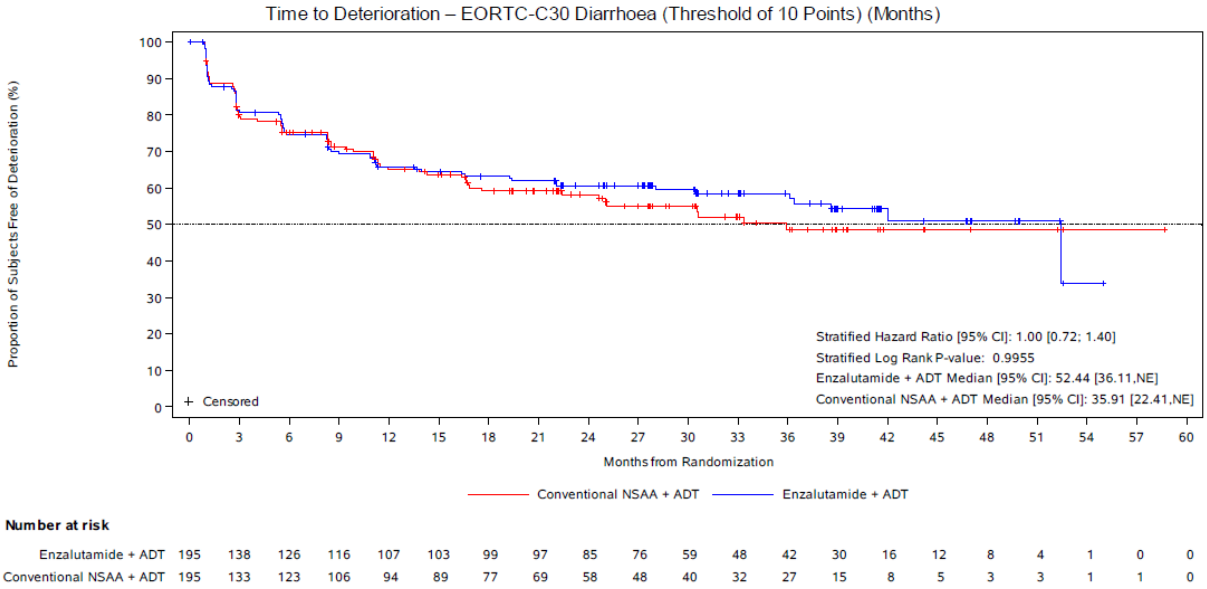


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

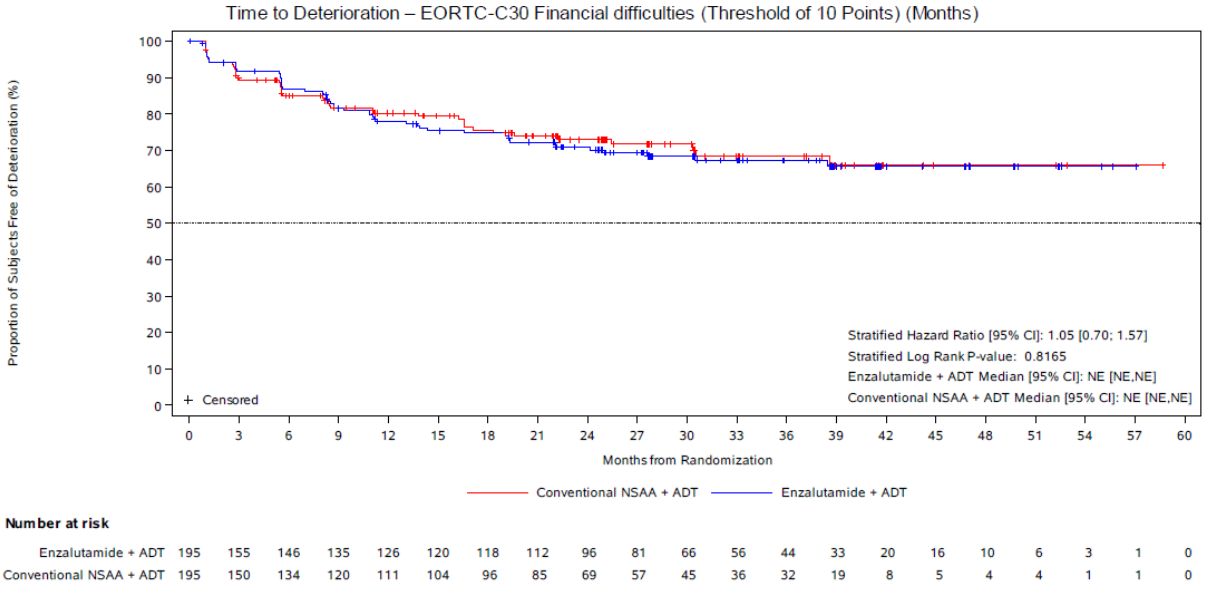


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			NSAA + ADT			Enzalutamid + ADT vs. 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	173	19,08 (17,22)	11,57 (1,59)	171	16,70 (16,50)	7,73 (1,66)	3,85 [0,97; 6,73] p = 0,009	0,28 [0,07; 0,49]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen								
ENZAMET	173	2,02 (6,28)	2,28 (0,72)	171	2,73 (8,99)	1,29 (0,75)	1,00 [-0,32; 2,32] p = 0,137	0,16 [-0,05; 0,37]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz								
ENZAMET	173	14,93 (21,65)	3,06 (1,78)	171	13,65 (17,12)	1,47 (1,84)	1,59 [-1,64; 4,82] p = 0,333	0,10 [-0,11; 0,32]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot								
ENZAMET	172	11,05 (18,40)	9,02 (1,71)	171	7,60 (16,59)	5,37 (1,78)	3,65 [0,55; 6,75] p = 0,021	0,25 [0,04; 0,46]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit								
ENZAMET	171	22,81 (27,41)	6,50 (2,29)	171	23,20 (24,01)	7,25 (2,38)	-0,75 [-4,84; 3,35] p = 0,721	-0,04 [-0,25; 0,17]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust								
ENZAMET	173	5,78 (14,56)	6,19 (1,52)	171	6,04 (18,33)	1,95 (1,60)	4,24 [1,47; 7,02] p = 0,003	0,32 [0,11; 0,54]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation								
ENZAMET	173	8,67 (18,55)	2,70 (1,82)	171	9,36 (18,53)	2,45 (1,88)	0,24 [-2,98; 3,47] p = 0,882	0,02 [-0,20; 0,23]

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			NSAA + ADT			Enzalutamid + ADT vs. 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	173	5,78 (14,11)	1,03 (1,28)	171	6,82 (15,73)	-1,07 (1,35)	2,10 [-0,24; 4,44] p = 0,078	0,19 [-0,02; 0,40]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten								
ENZAMET	172	9,50 (21,79)	0,32 (1,59)	170	6,86 (17,35)	0,49 (1,65)	-0,16 [-2,98; 2,66] p = 0,910	-0,01 [-0,22; 0,20]

Quelle: (79)

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; 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.

Im Rahmen der kontinuierlichen Auswertung ergab sich auf Basis eines MMRM-Modells in der Dimension Fatigue, sowie in den Dimensionen Atemnot und Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und NSAA + ADT. Insgesamt zeigte sich eine höhere Symptomatik unter Enzalutamid + ADT, welche jedoch nicht klinisch relevant war, da das Konfidenzintervall zum *Hedges´g* nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 für Fatigue (*Hedges´g* = 0,28 (95 %-KI [0,07; 0,49]), Atemnot (*Hedges´g* = 0,25 (95 %-KI [0,04; 0,46]) und Appetitverlust (*Hedges´g* = 0,32 (95 %-KI [0,11; 0,54]) lag. (4)

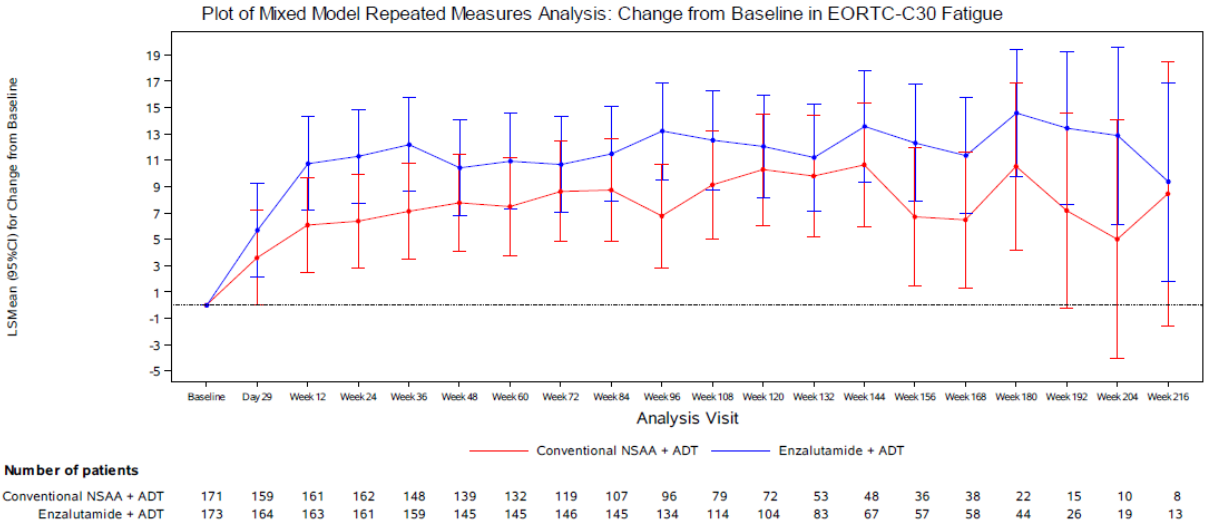


Abbildung 76: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

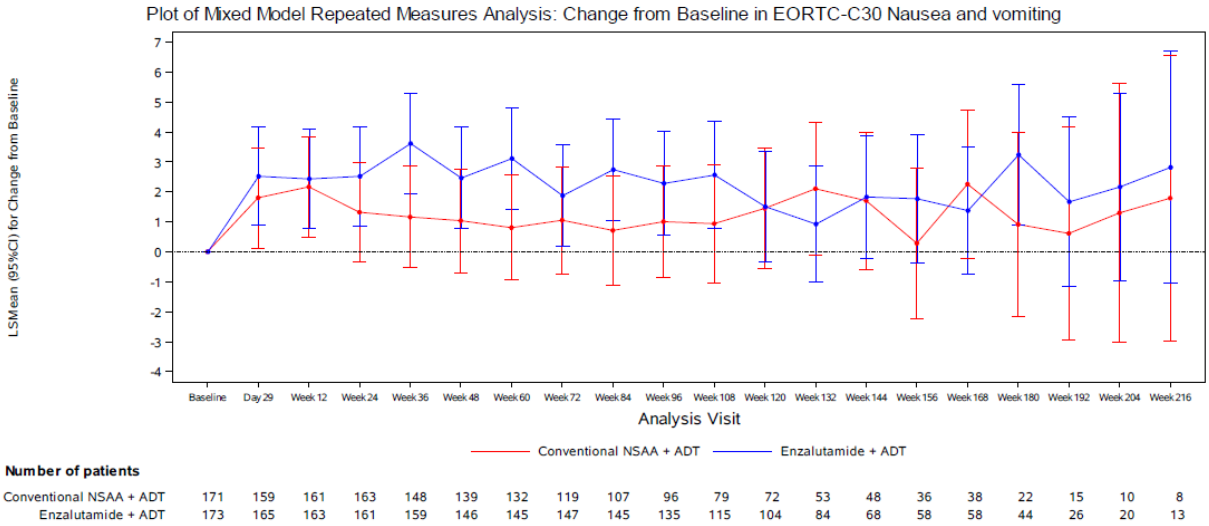


Abbildung 77: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

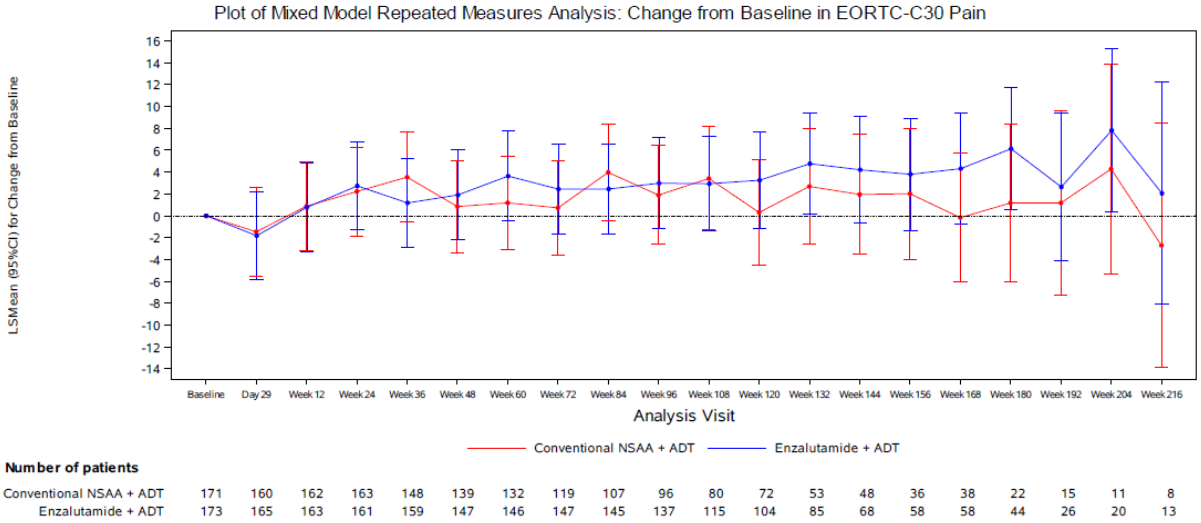


Abbildung 78: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

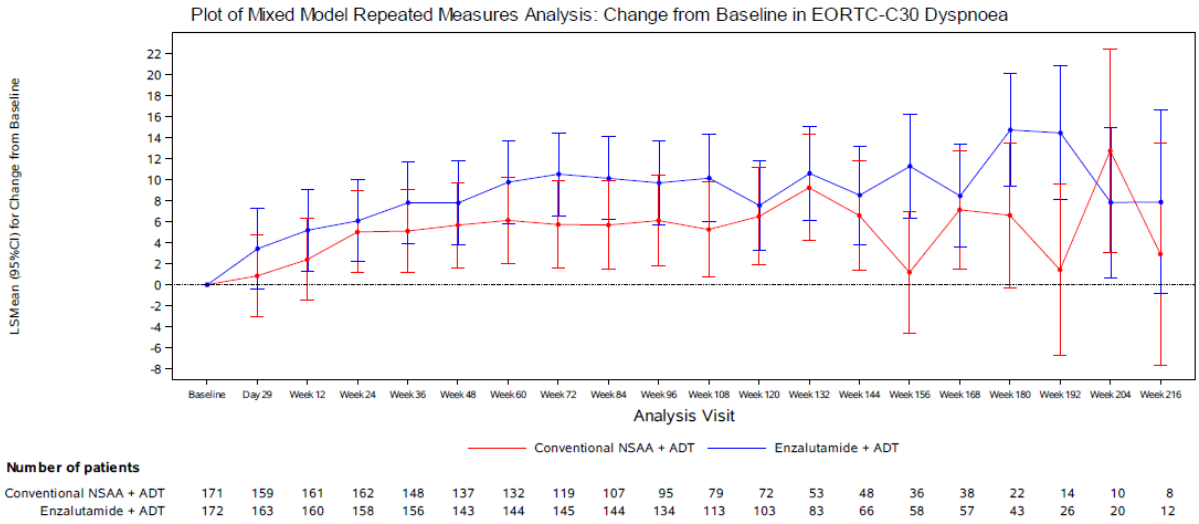


Abbildung 79: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

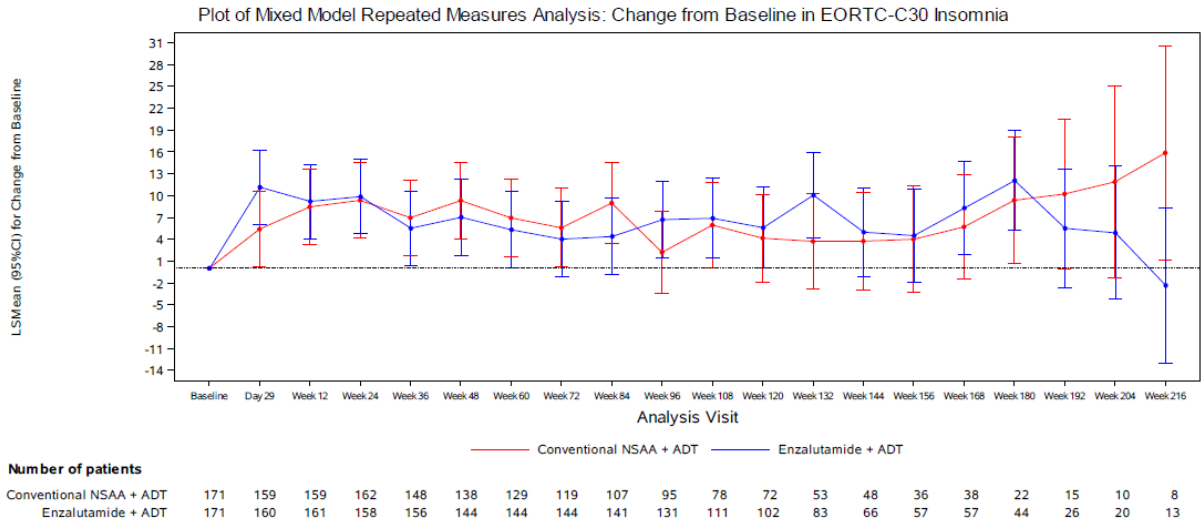


Abbildung 80: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

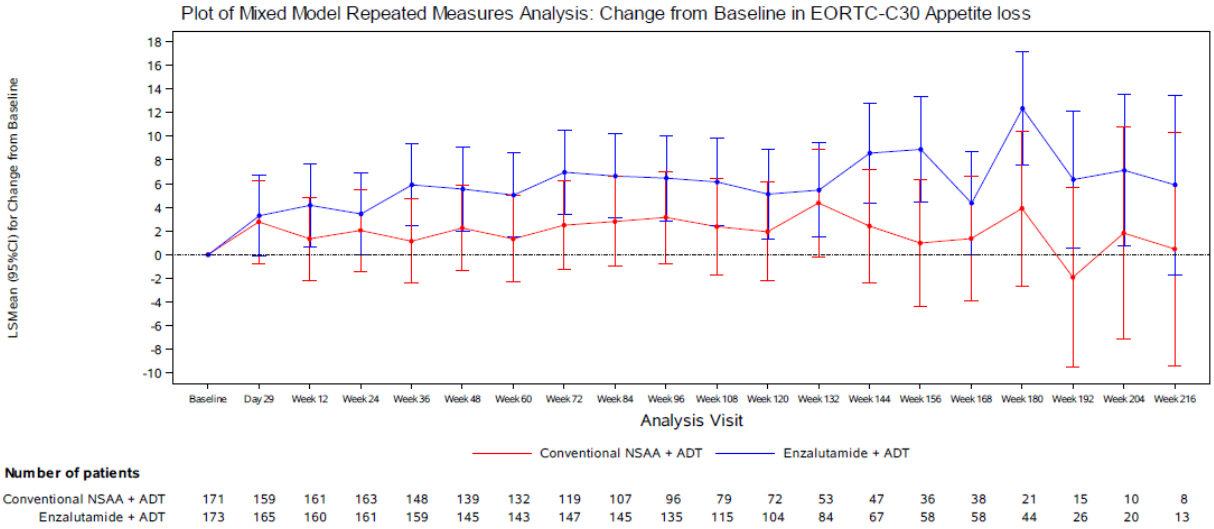


Abbildung 81: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

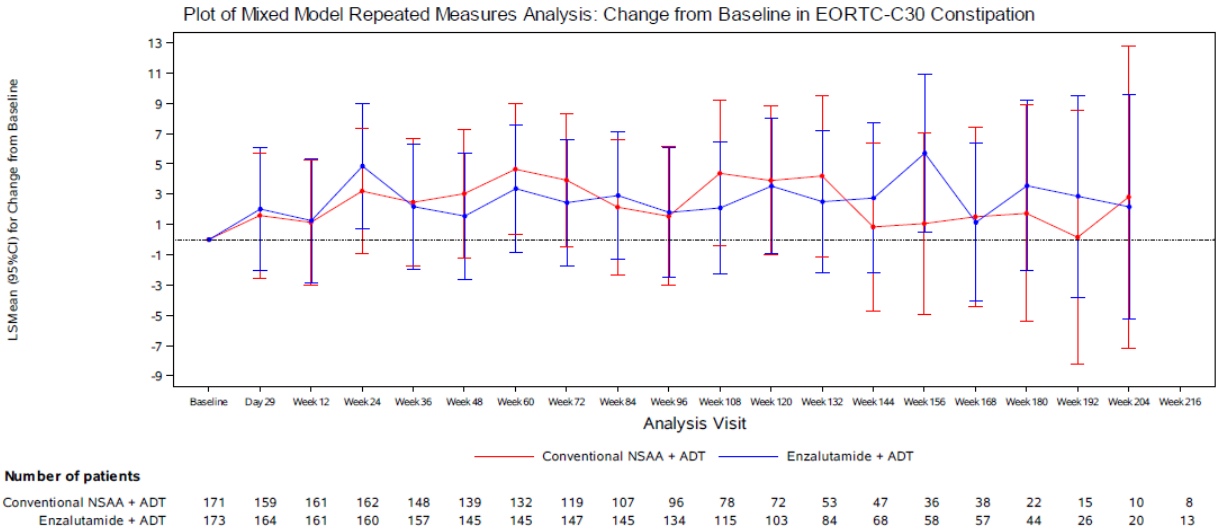


Abbildung 82: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

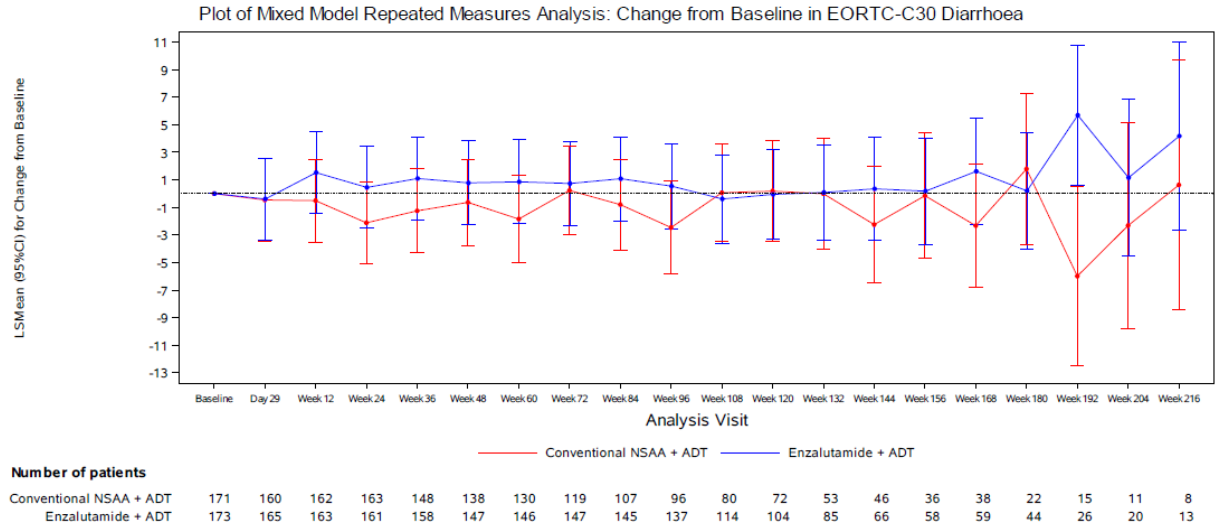


Abbildung 83: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

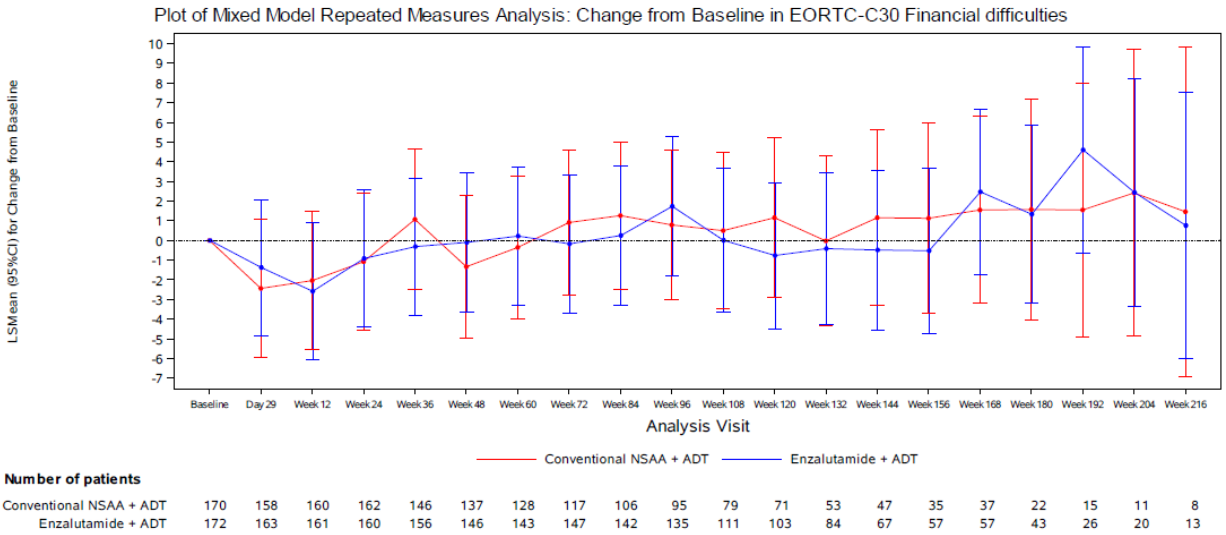


Abbildung 84: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

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.

4.3.1.3.1.2.14 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 4-81: 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 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 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 ARCHES-Studie hergeleitet und für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen: • Miktionsbeschwerden: MCID ≥ 9,40 Punkte • Darmfunktion: MCID ≥ 5,04 Punkte • Nebenwirkung der Hormontherapie: MCID ≥ 6,09 Punkte • Inkontinenzhilfe: MCID ≥ 12,48 Punkte Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung zu Woche 85 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn und, die mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.
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

Studie	Operationalisierung
	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 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 ≥ 7,78 Punkte • Darmfunktion: MCID ≥ 3,93 Punkte • Nebenwirkung der Hormontherapie: MCID ≥ 4,75 Punkte • Inkontinenzhilfe: MCID ≥ 9,87 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 (Miktionsbeschwerden Woche 204; Inkontinenzhilfe Woche 132) 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 erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen. Die Patienten mussten zudem mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* besitzen.
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 4-82: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 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).

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 Langzeit-*Follow-up* alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde.

Die nachfolgende Tabelle 4-83 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 Fragebogen je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 37 gewährleistet.

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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	192	176 (90,7)	174	164 (93,7)
Woche 13	192	179 (92,3)	174	163 (93,1)
Woche 25	180	164 (84,5)	165	153 (87,4)
Woche 37	176	168 (86,6)	158	148 (84,6)
Woche 49	137	124 (63,9)	125	118 (67,4)
Woche 61	94	83 (42,8)	88	80 (45,7)
Woche 73	56	50 (25,8)	48	44 (25,1)
Woche 85	24	22 (11,3)	18	16 (9,1)
Woche 97	11	11 (5,7)	5	4 (2,3)
Woche 109	2	1 (0,5)	0	0 (0,0)
30 Tage *Safety*-FU	27	14 (7,2)	46	25 (14,3)
LT-FU 1	13	9 (4,6)	10	4 (2,3)
LT-FU 2	10	6 (3,1)	4	2 (1,1)
LT-FU 3	8	7 (3,6)	3	2 (1,1)
LT-FU 4	5	5 (2,6)	1	1 (0,6)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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 (%)
LT-FU 5	2	2 (1,0)	0	0 (0,0)
LT-FU 6	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Quelle: (61)

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 4-84 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 Fragebogen je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 60 gewährleistet.

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 für die Studie ENZAMET

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N = 195)	
	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	195	174 (89,2 %)	195	176 (90,3 %)
Tag 29	195	172 (88,2 %)	194	173 (88,7 %)
Woche 12	193	172 (88,2 %)	193	174 (89,2 %)
Woche 24	190	171 (87,7 %)	191	177 (90,8 %)
Woche 36	189	171 (87,7 %)	183	161 (82,6 %)
Woche 48	183	159 (81,5 %)	170	150 (76,9 %)
Woche 60	179	156 (80,0 %)	160	142 (72,8 %)
Woche 72	175	159 (81,5 %)	151	133 (68,2 %)
Woche 84	173	157 (80,5 %)	140	118 (60,5 %)
Woche 96	171	148 (75,9 %)	128	107 (54,9 %)
Woche 108	158	126 (64,6 %)	109	90 (46,2 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N = 195)	
	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	135	114 (58,5 %)	92	76 (39,0 %)
Woche 132	116	94 (48,2 %)	76	60 (30,8 %)
Woche 144	97	72 (36,9 %)	63	54 (27,7 %)
Woche 156	82	65 (33,3 %)	53	42 (21,5 %)
Woche 168	77	68 (34,9 %)	46	43 (22,1 %)
Woche 180	57	49 (25,1 %)	32	26 (13,3 %)
Woche 192	37	30 (15,4 %)	22	17 (8,7 %)
Woche 204	28	23 (11,8 %)	16	11 (5,6 %)
Woche 216	18	16 (8,2 %)	10	8 (4,1 %)
Woche 228	9	9 (4,6 %)	7	5 (2,6 %)
Woche 240	4	4 (2,1 %)	2	2 (1,0 %)
Woche 252	2	2 (1,0 %)	2	2 (1,0 %)

Quelle: (62)

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

Tabelle 4-85: 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**		**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]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 9,40 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 7,78 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	71/194 (36,6)	19,22 [13,83; n. e.]	70/175 (40,0)	16,69 [11,10; n. e.]	0,89 [0,63; 1,24] p = 0,4839
ENZAMET	114/195 (58,5)	8,54 [5,59; 14,06]	108/195 (55,4)	8,34 [5,52; 13,83]	1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4621
Meta-Analyse					1,01 [0,82; 1,25] p = 0,8978 I^2 = 2 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,04 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 3,93 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	78/194 (40,2)	13,93 [11,10; 19,35]	89/175 (50,9)	11,07 [8,31; 14,06]	0,70 [0,52; 0,96] p = 0,0265
ENZAMET	114/195 (58,5)	13,83 [8,31; 17,48]	106/195 (54,4)	13,83 [8,48; 19,45]	1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4700
Meta-Analyse					0,91 [0,74; 1,12] p = 0,3567 I^2 = 78 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 6,09 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 4,75 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	118/194 (60,8)	8,18 [5,55; 8,34]	100/175 (57,1)	6,01 [5,55; 8,54]	1,07 [0,81; 1,41] p = 0,6259
ENZAMET	158/195 (81,0)	2,73 [1,15; 2,79]	159/195 (81,5)	1,18 [1,05; 2,76]	0,84 [0,66; 1,07] p = 0,1611
Meta-Analyse					0,93 [0,78; 1,12] p = 0,4589 I^2 = 39 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,48 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 9,87 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	19/194 (9,8)	n. e. [13,90; n. e.]	18/175 (10,3)	n. e. [14,00; n. e.]	0,95 [0,49; 1,84] p = 0,8688
ENZAMET	9/195 (4,6)	35,91 [35,91; n. e.]	11/195 (5,6)	30,49 [16,62; n. e.]	0,84 [0,34; 2,10] p = 0,7127
Meta-Analyse					0,91 [0,53; 1,56] p = 0,7260 I^2 = 0 %

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]
Quelle: (79, 81, 82) Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n. e.: Nicht erreicht; 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 ARCHES-Studie zum vorliegenden Datenschnitt ausschließlich bei der Dimension „Darmfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR = 0,70 (95 %-KI [0,52; 0,96]), p = 0,0265). Unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT ergab sich eine mediane Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Darmfunktion um 2,86 Monate im Vergleich zur Placebo + ADT-Gruppe.

Während sich bei den Dimensionen „Miktionsbeschwerden“ (HR = 0,89 (95 %-KI [0,63; 1,24]), p = 0,4839) und „Inkontinenzhilfe“ (HR = 0,95 (95 %-KI [0,49; 1,84]), p = 0,8688) ein numerischer Vorteil unter Enzalutamid + ADT zeigte, war das Risiko für eine Verschlechterung der Dimension „Nebenwirkung der Hormontherapie“ (HR = 1,07 (95 %-KI [0,81; 1,41]), p = 0,6259) numerisch erhöht. Keine der Dimensionen war jedoch statistisch signifikant.

In der Studie ENZAMET konnte zum Zeitpunkt des Datenschnittes kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die prostatakarzinom-spezifische Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

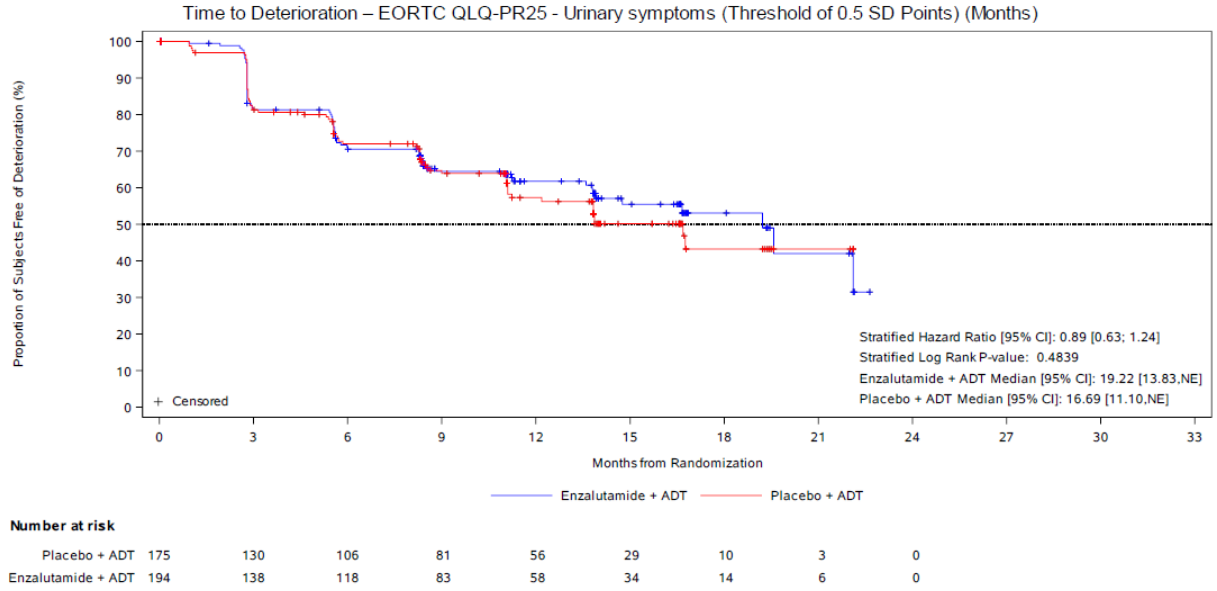


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 9,40 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

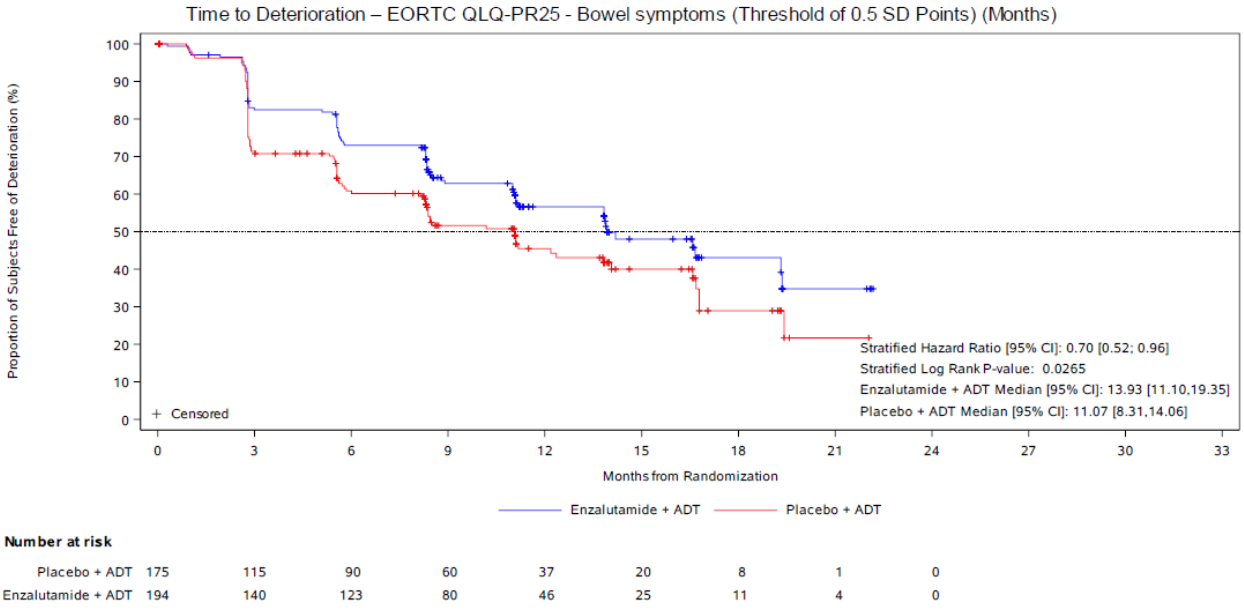
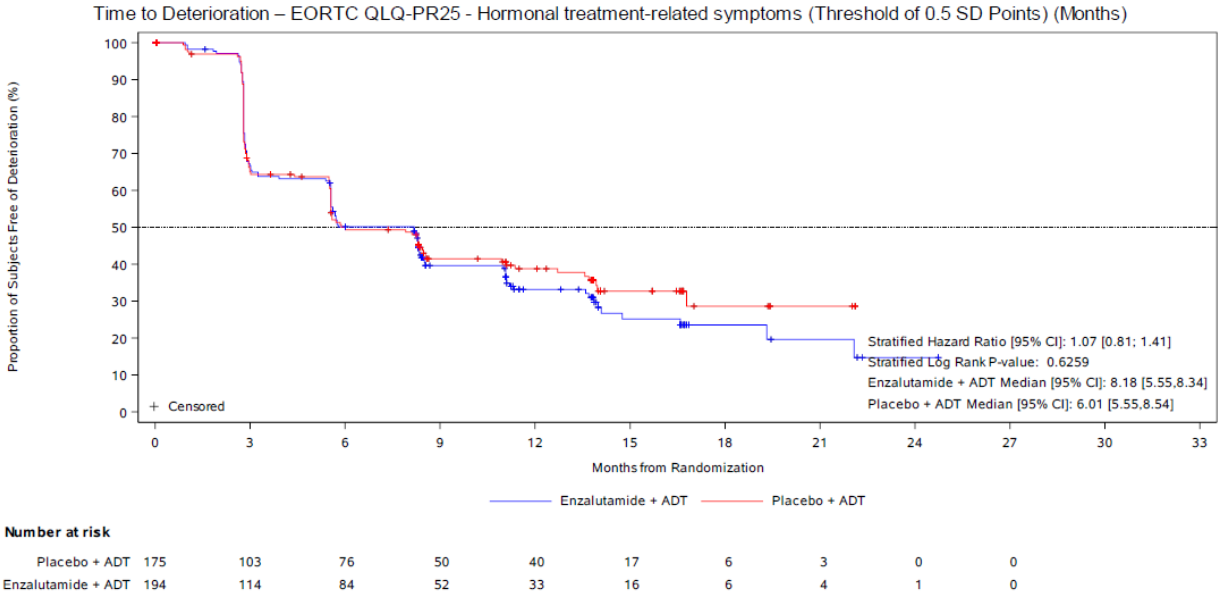


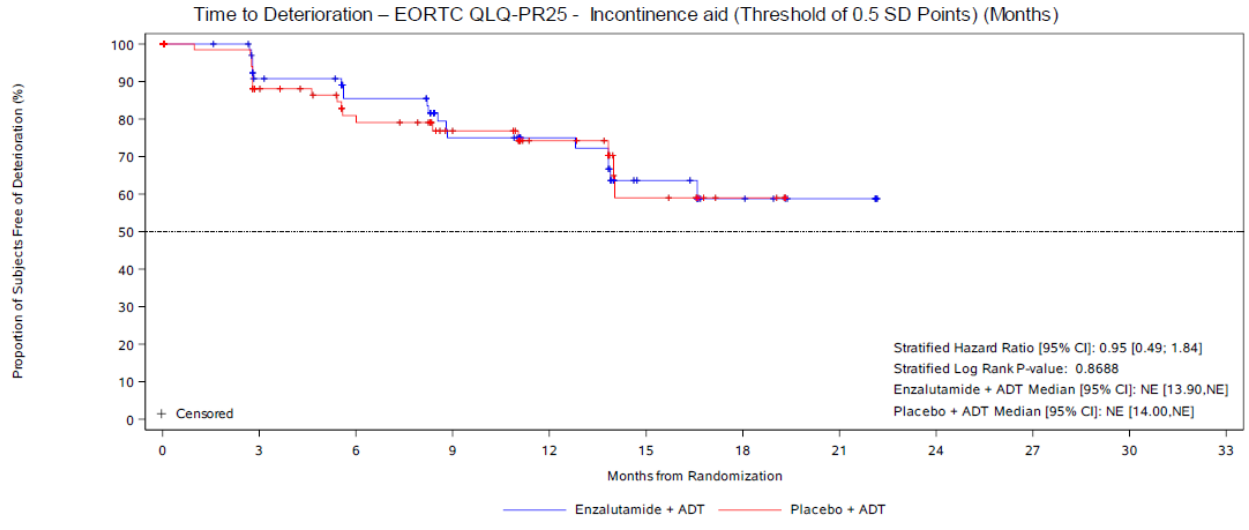
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5,04 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	103	76	50	40	17	6	3	0	0
Enzalutamide + ADT	194	114	84	52	33	16	6	4	1	0

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 6,09 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	55	43	32	21	10	4	0	0	
Enzalutamide + ADT	194	56	47	34	27	14	8	4	0	

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,48 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

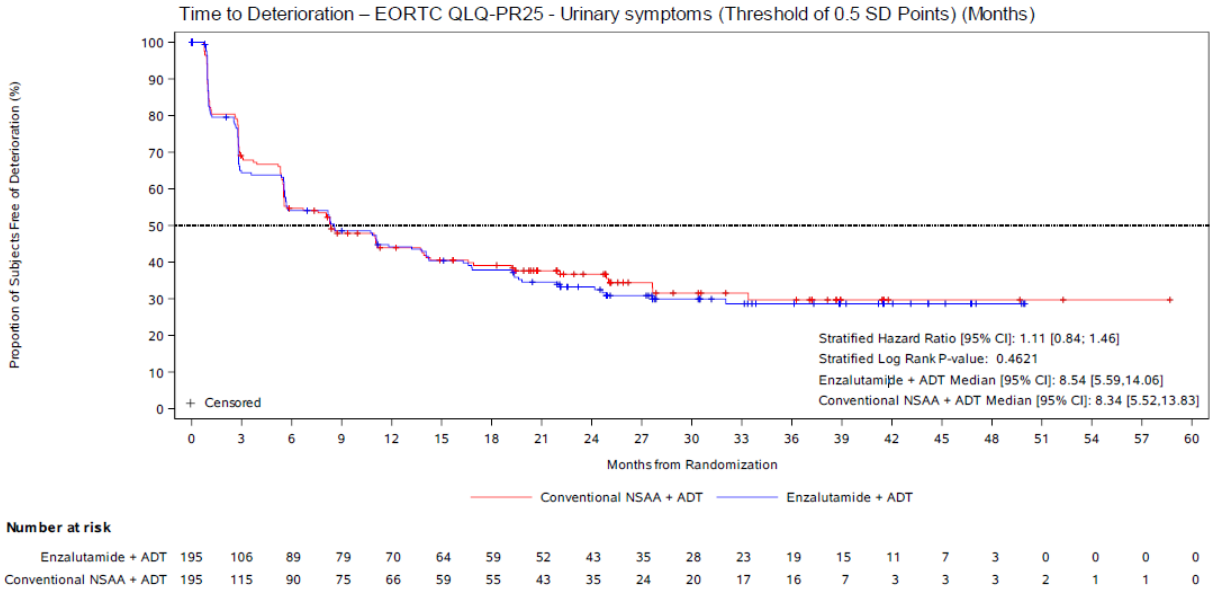


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7,78 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

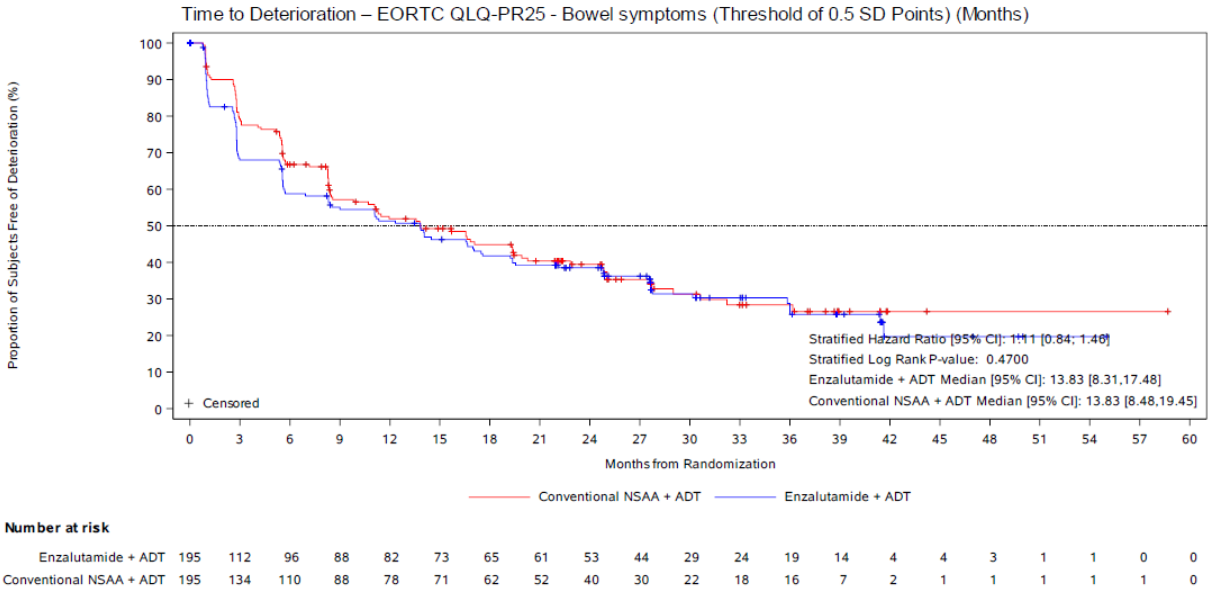
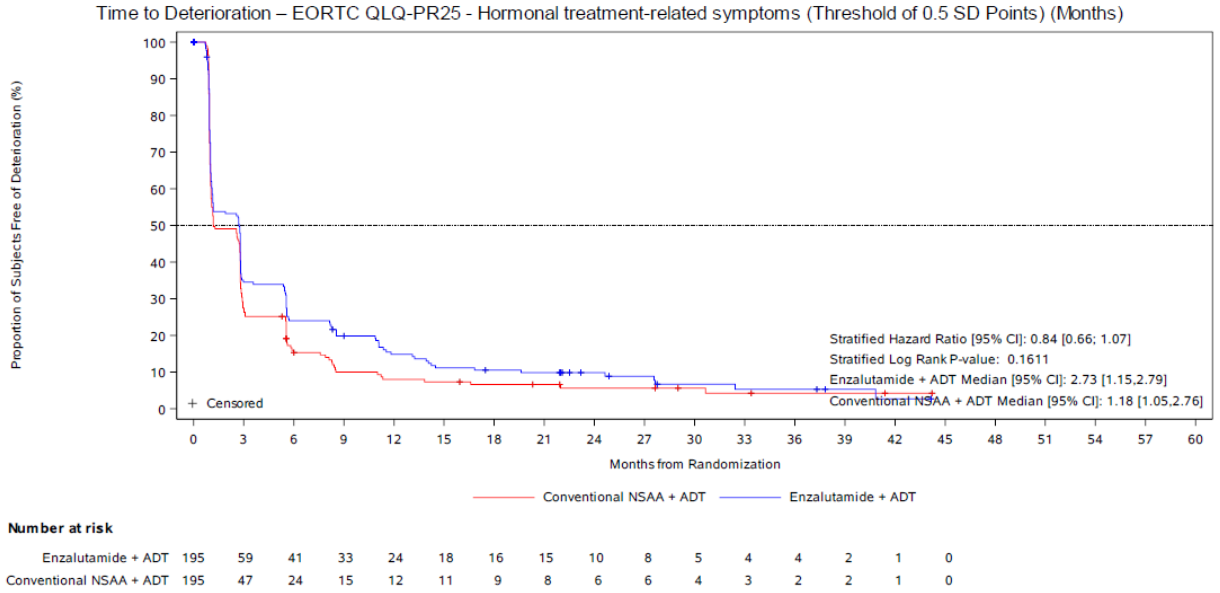


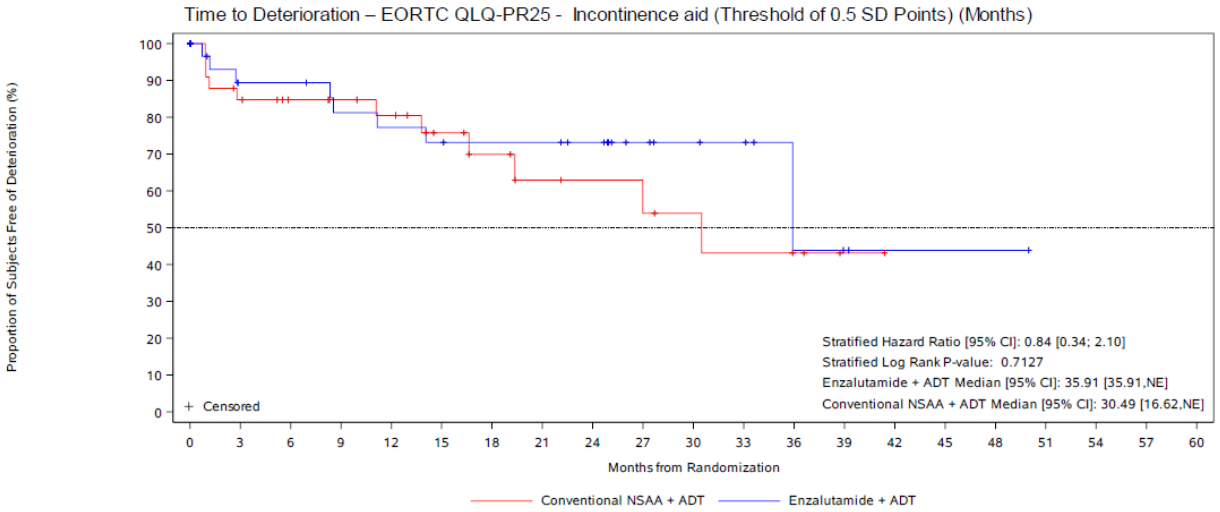
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3,93 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	59	41	33	24	18	16	15	10	8	5	4	4	2	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	47	24	15	12	11	9	8	6	6	4	3	2	2	1	0

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 4,75 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	23	23	20	19	18	17	17	15	10	8	7	3	2	1	1	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	27	23	21	19	14	11	8	7	6	5	4	3	1	0	0	0	0

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 9,87 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT + ggf. NSAA**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**	
	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								
ARCHES	171	20,32 (18,72)	-0,53 (1,41)	161	24,82 (18,86)	-2,37 (1,38)	1,85 [-1,24; 4,94] p = 0,239	0,13 [-0,09; 0,34]
ENZAMET	168	19,51 (16,18)	2,15 (1,21)	168	16,68 (14,53)	-0,06 (1,24)	2,21 [0,12; 4,30] p = 0,038	0,23 [0,01; 0,44]
Meta-Analyse							2,10 [0,37; 3,83] p = 0,0174 I^2 = 0 %	0,18 [0,03; 0,33] I^2 = 0 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion								
ARCHES	171	4,78 (8,94)	-0,08 (0,75)	161	4,97 (9,56)	1,18 (0,74)	-1,26 [-2,96; 0,43] p = 0,142	-0,16 [-0,38; 0,05]
ENZAMET	167	4,46 (8,33)	1,75 (0,66)	170	3,82 (6,61)	1,06 (0,68)	0,69 [-0,49; 1,87] p = 0,250	0,12 [-0,09; 0,34]
Meta-Analyse							0,05 [-0,91; 1,02] p = 0,9148 I^2 = 71 %	-0,02 [-0,17; 0,13] I^2 = 69 %

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			ADT + ggf. NSAA			Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA	
	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 – Nebenwirkung der Hormontherapie								
ARCHES	171	11,99 (11,67)	4,96 (1,05)	161	13,53 (12,33)	4,05 (1,05)	0,91 [-1,48; 3,30] p = 0,453	0,08 [-0,13; 0,30]
ENZAMET	172	10,31 (10,68)	11,15 (1,16)	171	7,60 (8,03)	12,18 (1,20)	-1,03 [-3,13; 1,07] p = 0,334	-0,10 [-0,32; 0,11]
Meta-Analyse							-0,19 [-1,76; 1,39] p = 0,8170 I^2 = 30 %	-0,01 [-0,16; 0,14] I^2 = 26 %
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe								
ARCHES	67	9,95 (23,22)	1,90 (3,39)	67	16,92 (31,45)	3,00 (3,17)	-1,09 [-7,11; 4,92] p = 0,718	-0,06 [-0,40; 0,28]
ENZAMET	29	17,24 (22,92)	-6,04 (3,33)	33	11,11 (15,96)	0,59 (3,62)	-6,63 [-13,32; 0,05] p = 0,052	-0,49 [-0,99; 0,02]
Meta-Analyse							-3,57 [-8,04; 0,90] p = 0,1175 I^2 = 31 %	-0,19 [-0,48; 0,09] I^2 = 48 %

Quelle: (79, 81, 82, 84)

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; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; 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.

Für die Studie ARCHES konnte im Rahmen einer kontinuierlichen Auswertung der Dimensionen des EORTC QLQ-PR25 auf Basis eines MMRM-Modells kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Innerhalb der kontinuierlichen Auswertung auf Basis eines MMRM-Modells für die Studie ENZAMET ergab sich in der Dimension Miktionsbeschwerden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und NSAA + ADT. Insgesamt zeigte sich eine höhere Symptomatik unter Enzalutamid + ADT, welche jedoch nicht klinisch relevant war, da das Konfidenzintervall zum *Hedges´g* nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 für Miktionsbeschwerden (*Hedges´g* = 0,23 (95 %-KI [0,01; 0,44]) lag.

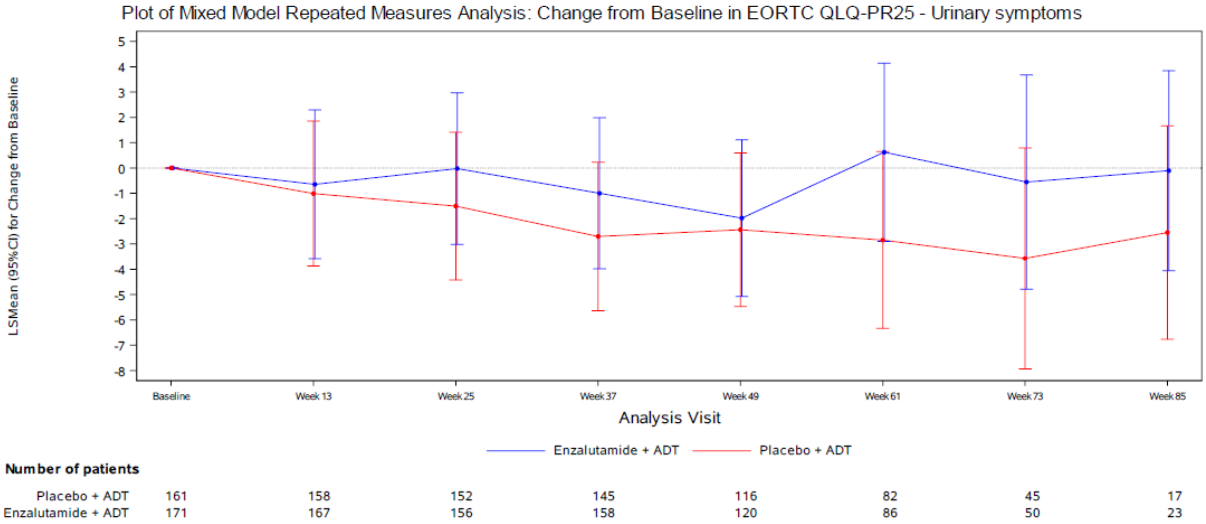


Abbildung 93: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

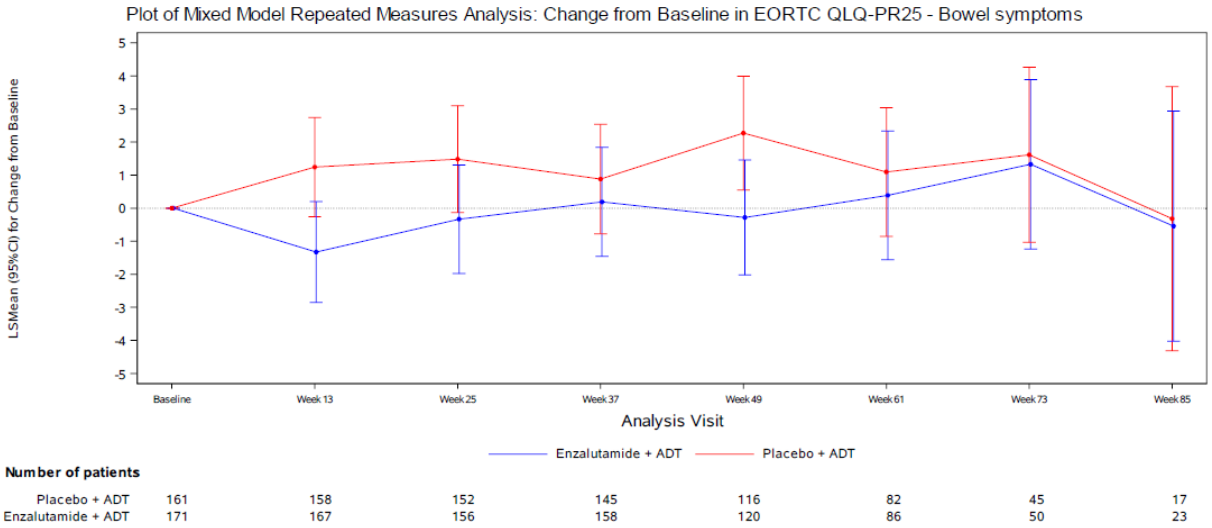


Abbildung 94: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

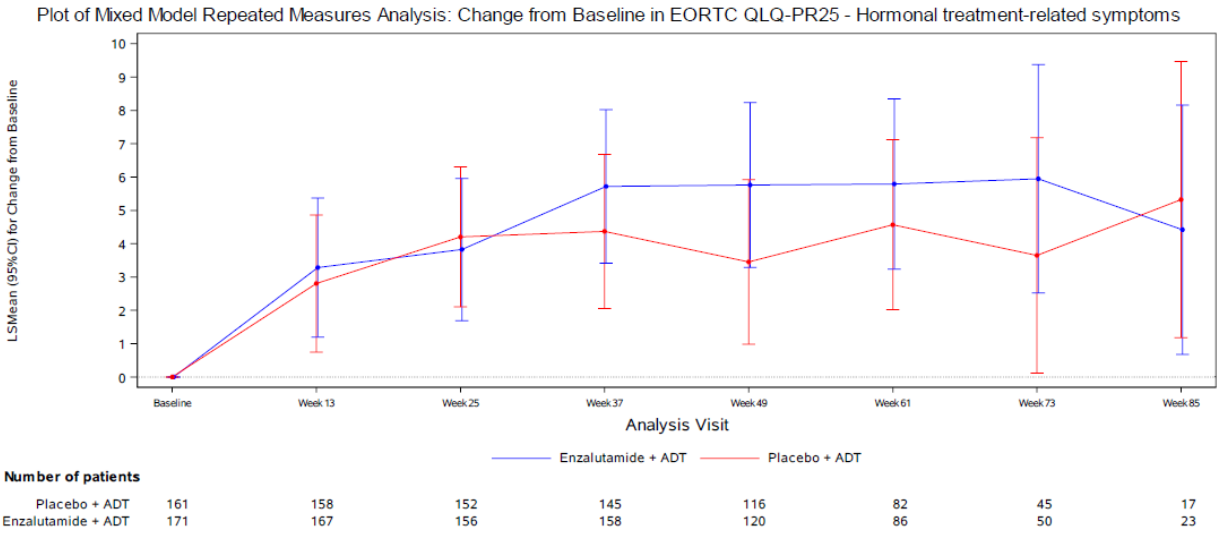


Abbildung 95: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

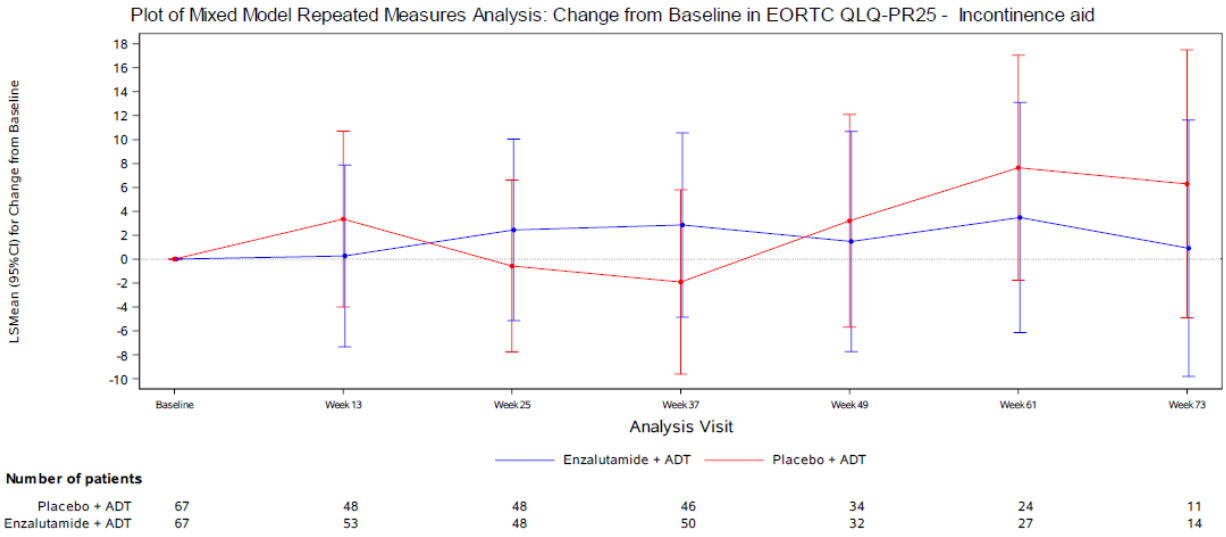


Abbildung 96: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

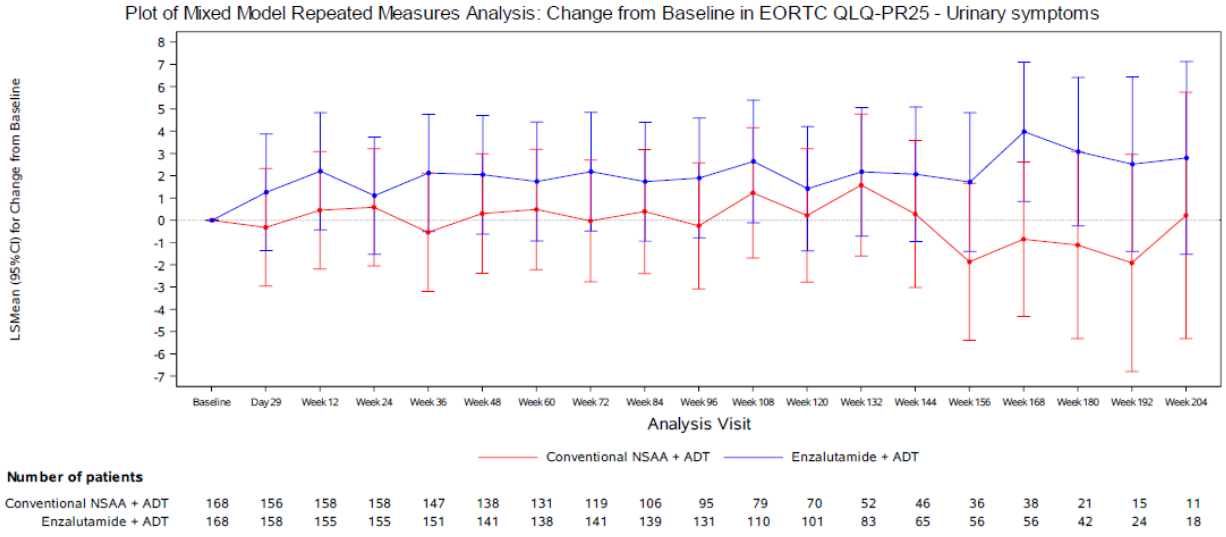
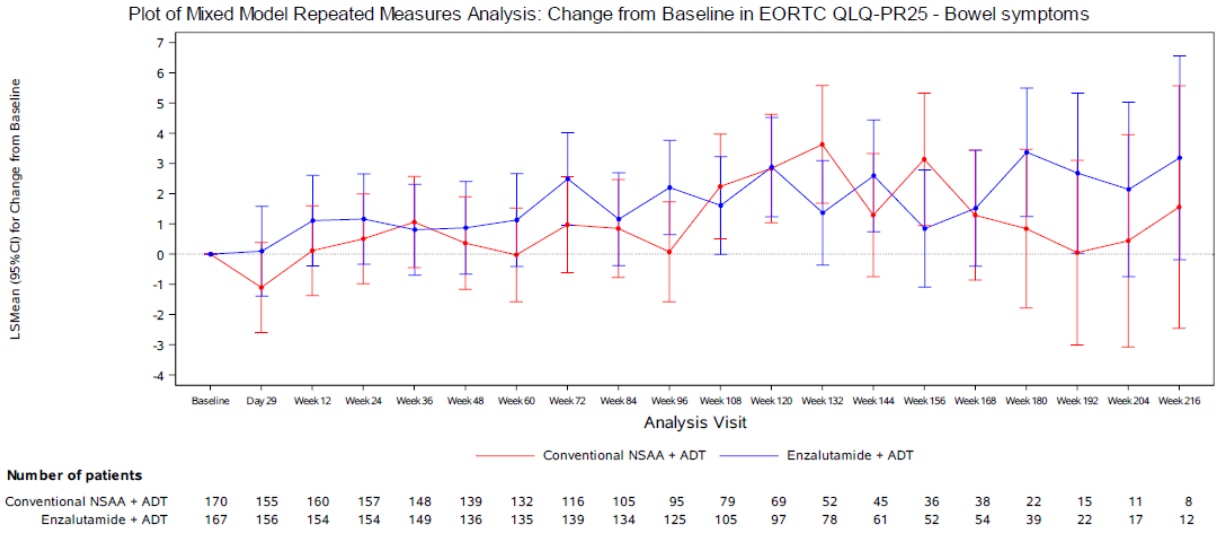


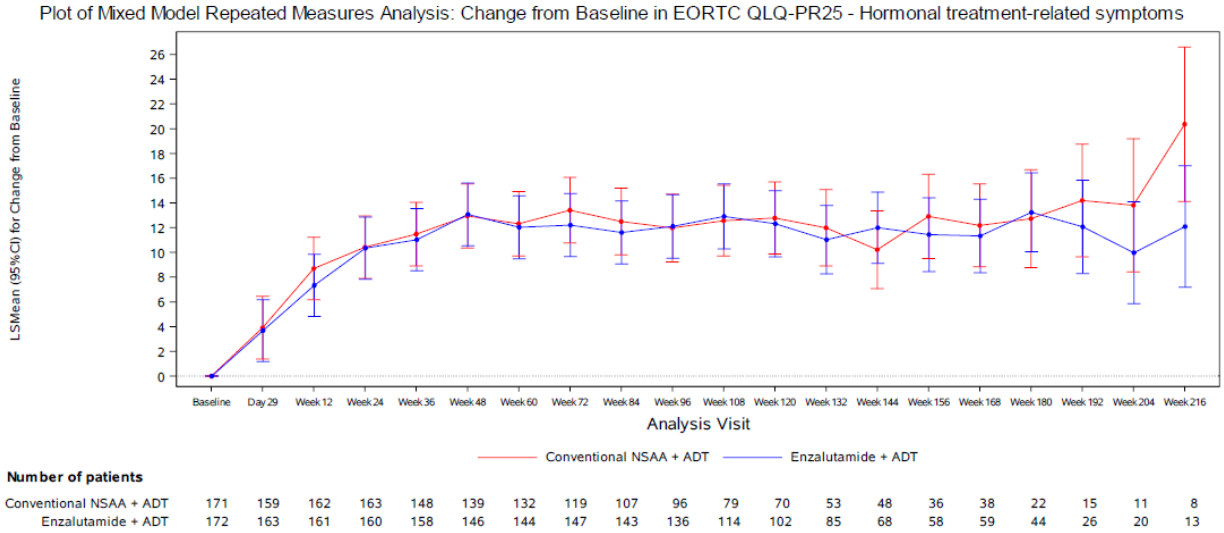
Abbildung 97: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number of patients

Conventional NSAA + ADT	170	155	160	157	148	139	132	116	105	95	79	69	52	45	36	38	22	15	11	8
Enzalutamide + ADT	167	156	154	154	149	136	135	139	134	125	105	97	78	61	52	54	39	22	17	12

Abbildung 98: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number of patients

Conventional NSAA + ADT	171	159	162	163	148	139	132	119	107	96	79	70	53	48	36	38	22	15	11	8
Enzalutamide + ADT	172	163	161	160	158	146	144	147	143	136	114	102	85	68	58	59	44	26	20	13

Abbildung 99: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

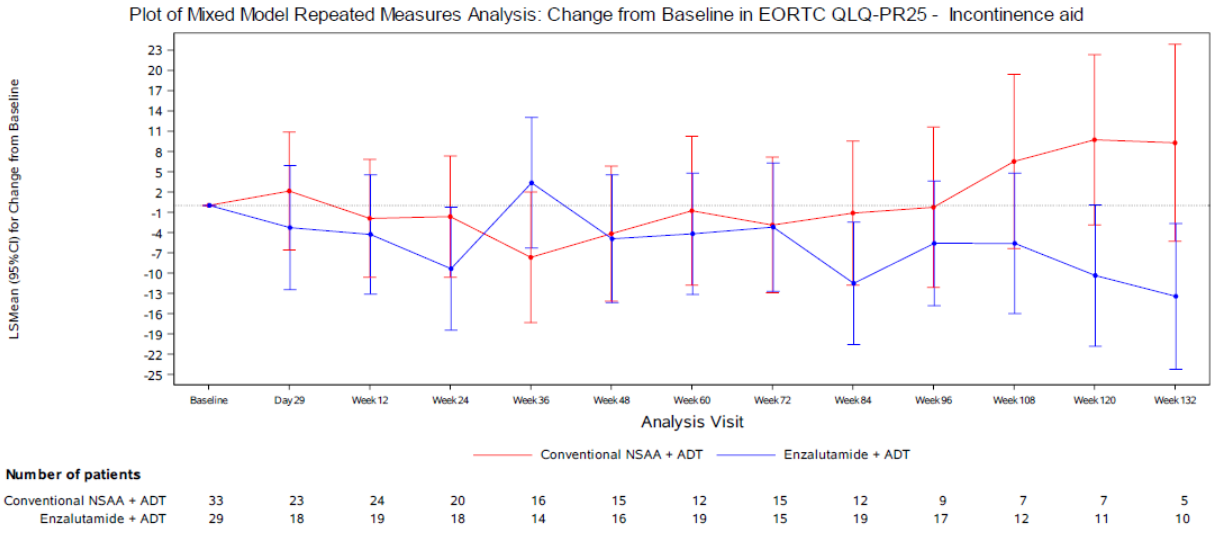


Abbildung 100: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

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.

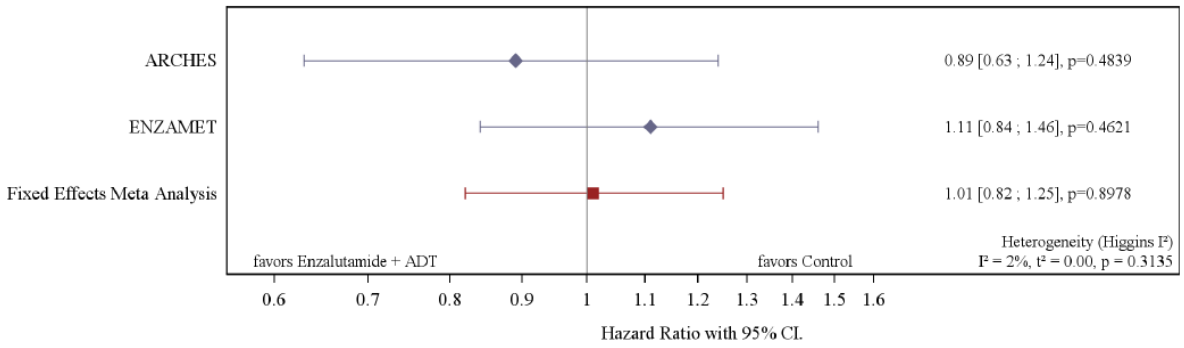


Abbildung 101: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ (*Time-to-Event* Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

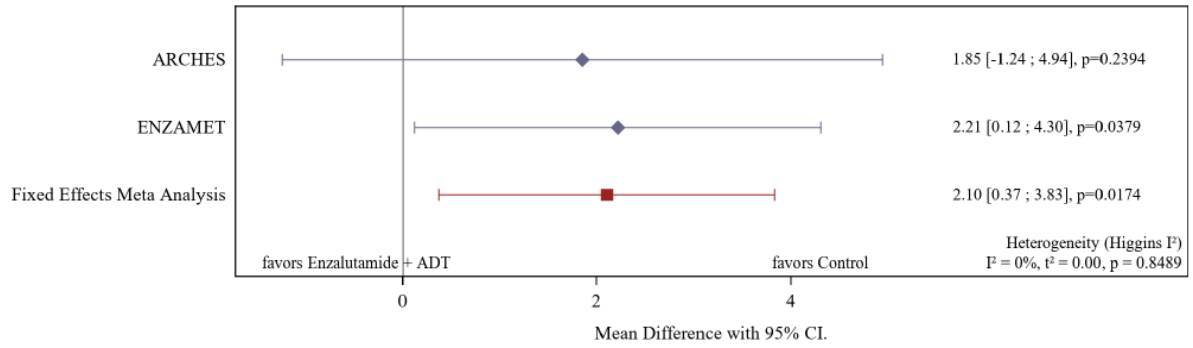


Abbildung 102: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

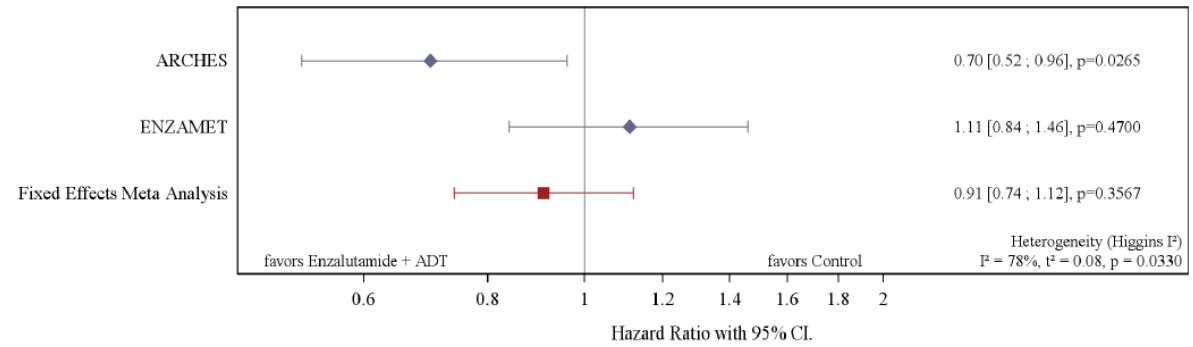


Abbildung 103: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (*Time-to-Event* Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

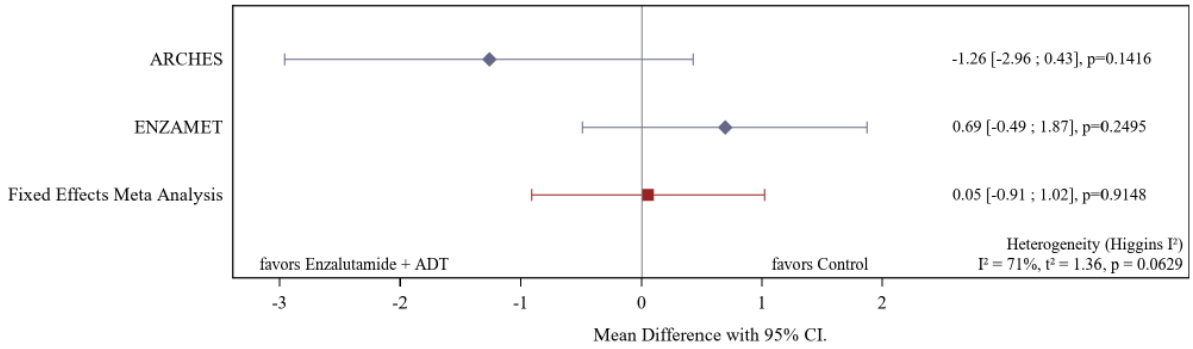


Abbildung 104: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

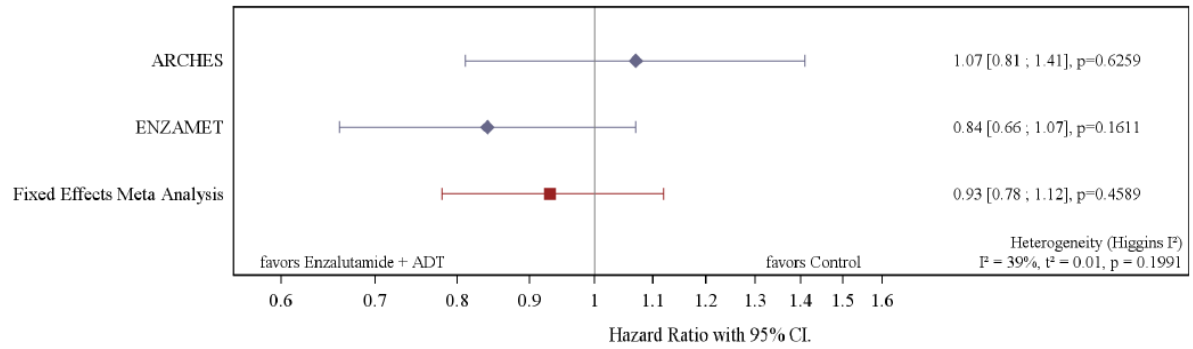


Abbildung 105: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ (*Time-to-Event* Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

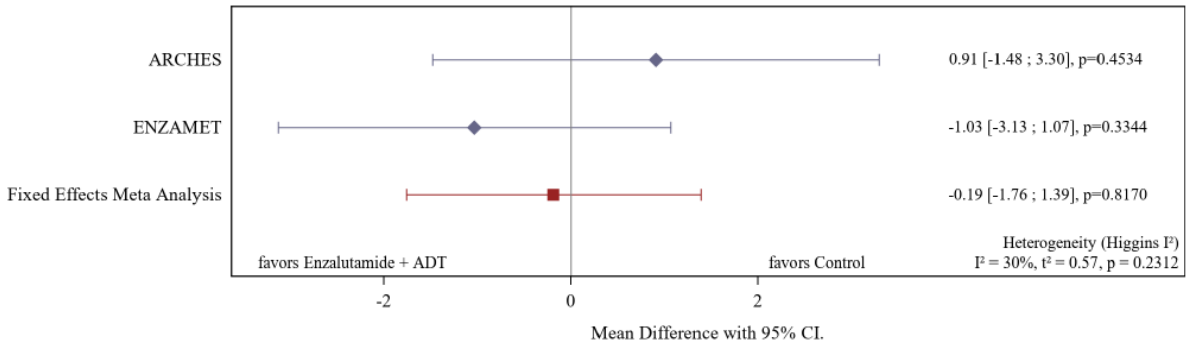


Abbildung 106: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie“ (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

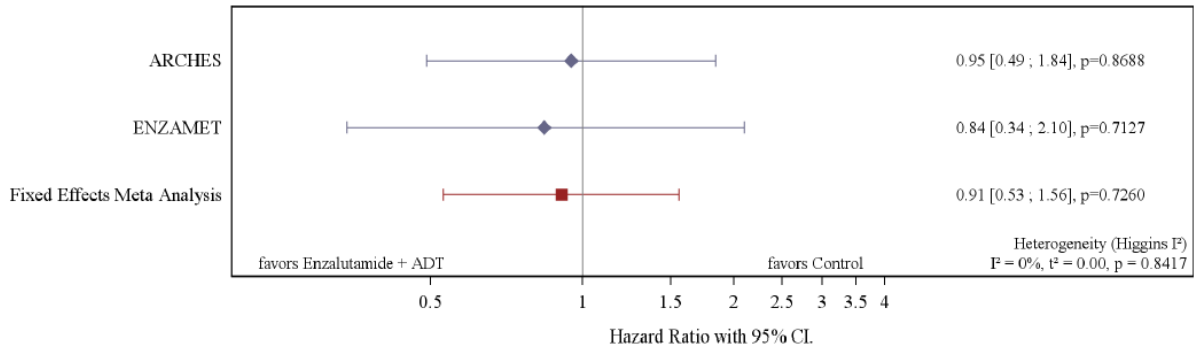


Abbildung 107: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ (*Time-to-Event* Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

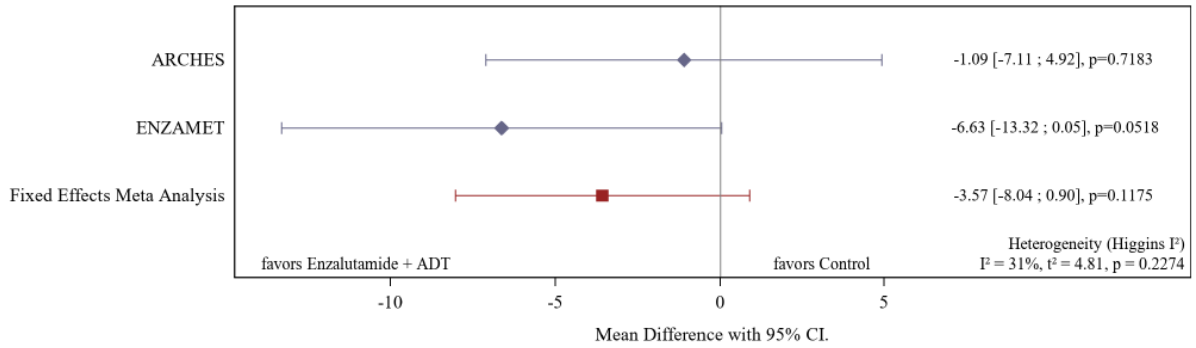


Abbildung 108: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

Im Rahmen der meta-analytischen Betrachtung der Studie ARCHES und Studie ENZAMET zur krankheitsspezifischen Symptomatik ergab sich – mit Ausnahme der Dimension „Miktionsbeschwerden“ auf Basis der MMRM-Analyse – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der statistisch signifikante Unterschied im MMRM-Modell war zuungunsten von Enzalutamid + ADT gerichtet (LS-MD = 2,10 (95 %-KI [0,37; 3,83]), p = 0,0174). Dieser zeigte zum einen jedoch keine klinische Relevanz auf Basis des *Hedges´g* (*Hedges´g* = 0,18 (95 %-KI [0,03; 0,33])) und konnte auch nicht im Rahmen der Ereigniszeitanalyse (HR = 1,01 (95 %-KI [0,82; 1,25]), p = 0,8978) bestätigt werden.

Bis auf die Dimension „Darmfunktion“ (I^2 = 71–78 %) wiesen die durchgeführten Meta-Analysen eine unbedeutende Heterogenität auf. Für die Dimension „Darmfunktion“ wird daher die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt.

Für die Ableitung zum Zusatznutzen wird – mit Ausnahme der Dimension „Darmfunktion“ – das jeweilige Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen.

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

4.3.1.3.1.2.15 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 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	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 der EQ-5D VAS fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. 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. (34, 35) 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 85 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn und, die mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.
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“,

Studie	Operationalisierung
	„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. (34, 35) 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich der 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 erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen. Zudem mussten die Patienten mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* besitzen.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; VAS: *Visual Analogue Scale*	

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 „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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 „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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ 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 „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. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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.

Rücklaufquoten

Studie ARCHES

Eine Erhebung des EQ-5D-5L fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde.

Die nachfolgende Tabelle 4-89 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EQ-5D-5L Fragebogen je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 37 gewährleistet.

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L (Studie ARCHES)

Visite	**Enzalutamid + ADT (N = 194)**		**Placebo + ADT (N = 175)**	
	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	192	176 (90,7)	174	164 (93,7)
Woche 13	192	179 (92,3)	174	162 (92,6)
Woche 25	180	164 (84,5)	165	153 (87,4)
Woche 37	176	168 (86,6)	158	148 (84,6)
Woche 49	137	124 (63,9)	125	118 (67,4)
Woche 61	94	83 (42,8)	88	80 (45,7)
Woche 73	56	50 (25,8)	48	44 (25,1)
Woche 85	24	22 (11,3)	18	16 (9,1)
Woche 97	11	11 (5,7)	5	4 (2,3)
Woche 109	2	1 (0,5)	0	0 (0,0)
30 Tage *Safety*-FU	27	14 (7,2)	46	25 (14,3)
LT-FU 1	13	9 (4,6)	10	4 (2,3)
LT-FU 2	10	6 (3,1)	4	2 (1,1)
LT-FU 3	8	7 (3,6)	3	2 (1,1)
LT-FU 4	5	5 (2,6)	1	1 (0,6)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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 (%)
LT-FU 5	2	2 (1,0)	0	0 (0,0)
LT-FU 6	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Quelle: (61)

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 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 eine Progression sowie 30–42 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation statt.

Die nachfolgende Tabelle 4-90 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EQ-5D Fragebogens je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 60 gewährleistet.

Tabelle 4-90: Rücklaufquoten zum EQ-5D-5L (Studie ENZAMET)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N = 195)	
	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	195	173 (88,7 %)	195	174 (89,2 %)
Tag 29	195	171 (87,7 %)	194	170 (87,2 %)
Woche 12	193	169 (86,7 %)	193	170 (87,2 %)
Woche 24	190	169 (86,7 %)	191	176 (90,3 %)
Woche 36	189	170 (87,2 %)	183	156 (80,0 %)
Woche 48	183	158 (81,0 %)	170	147 (75,4 %)
Woche 60	179	155 (79,5 %)	160	140 (71,8 %)
Woche 72	175	157 (80,5 %)	151	132 (67,7 %)
Woche 84	173	157 (80,5 %)	140	117 (60,0 %)
Woche 96	171	148 (75,9 %)	128	106 (54,4 %)
Woche 108	158	125 (64,1 %)	109	91 (46,7 %)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 195)		NSAA + ADT (N = 195)	
	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	135	115 (59,0 %)	92	78 (40,0 %)
Woche 132	116	94 (48,2 %)	76	59 (30,3 %)
Woche 144	97	71 (36,4 %)	63	53 (27,2 %)
Woche 156	82	65 (33,3 %)	53	42 (21,5 %)
Woche 168	77	68 (34,9 %)	46	43 (22,1 %)
Woche 180	57	49 (25,1 %)	32	26 (13,3 %)
Woche 192	37	30 (15,4 %)	22	17 (8,7 %)
Woche 204	28	23 (11,8 %)	16	11 (5,6 %)
Woche 216	18	16 (8,2 %)	10	8 (4,1 %)
Woche 228	9	8 (4,1 %)	7	5 (2,6 %)
Woche 240	4	4 (2,1 %)	2	2 (1,0 %)
Woche 252	2	2 (1,0 %)	2	2 (1,0 %)

Quelle: (62)

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

Tabelle 4-91: 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**		**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]**
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm					
ARCHES	93/194 (47,9)	8,54 [5,78; 17,08]	94/175 (53,7)	11,01 [8,31; 12,06]	0,89 [0,66; 1,20] p = 0,4405
ENZAMET	113/195 (57,9)	11,07 [8,15; 16,66]	99/195 (50,8)	13,93 [8,31; 24,51]	1,04 [0,79; 1,38] p = 0,7796
Meta-Analyse					0,97 [0,79; 1,18] p = 0,7410 I^2 = 0 %
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm					
ARCHES	85/194 (43,8)	11,33 [8,48; n. e.]	85/175 (48,6)	11,10 [8,48; 13,86]	0,90 [0,66; 1,22] p = 0,4814
ENZAMET	112/195 (57,4)	11,33 8,31; 17,48]	96/195 (49,2)	14,88 [9,82; 25,07]	1,07 [0,81; 1,43] p = 0,6203
Meta-Analyse					0,99 [0,80; 1,22] p = 0,9085 I^2 = 0 %

Quelle: (79, 81, 82)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; VAS: *Visual Analogue Scale*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

Hinsichtlich der Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Studie ARCHES gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L konnte auf Basis einer MCID von ≥ 7 mm eine kürzere mediane Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS im Enzalutamid + ADT-Arm als im Kontrollarm beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2,47 Monate und war statistisch nicht signifikant (HR = 0,89 (95 %-KI [0,66; 1,20]), p = 0,4405). In Bezug auf eine Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 10 mm war ebenfalls ein numerischer Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zur Placebo + ADT-Gruppe festzustellen, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (HR = 0,90 (95 %-KI [0,66; 1,22]), p = 0,4814).

Innerhalb der Studie ENZAMET ergab sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder auf Basis des Schwellenwertes von 7 mm (HR = 1,04 (95 %-KI [0,79; 1,38]), p = 0,7796) noch auf Basis von 10 mm (HR = 1,07 (95 %-KI [0,81; 1,43]), p = 0,6203) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

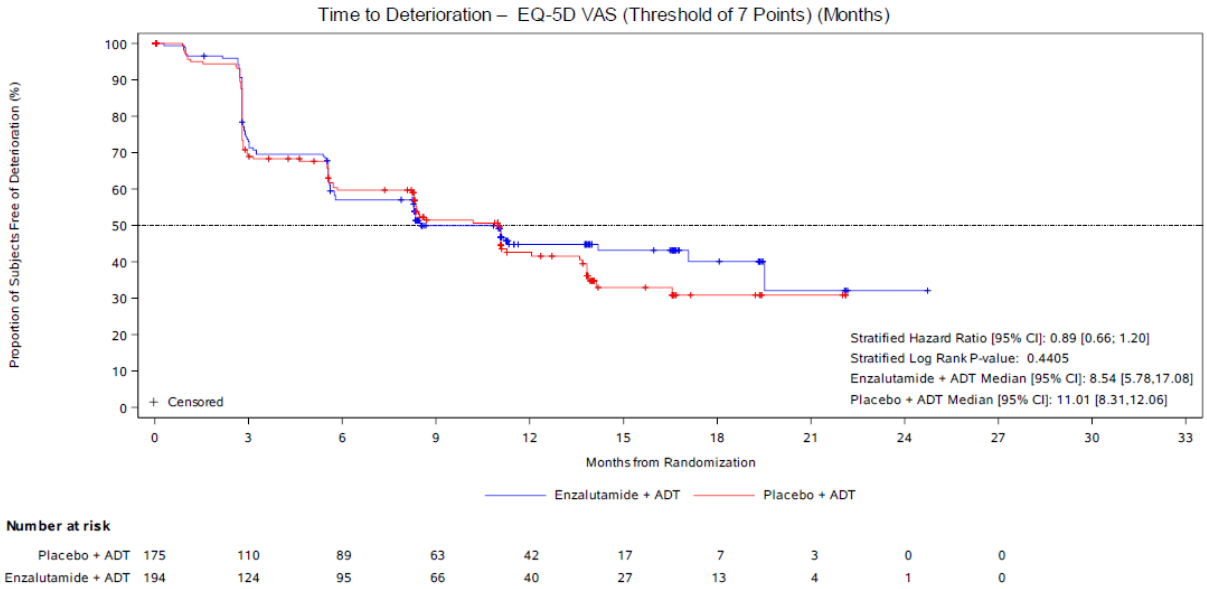
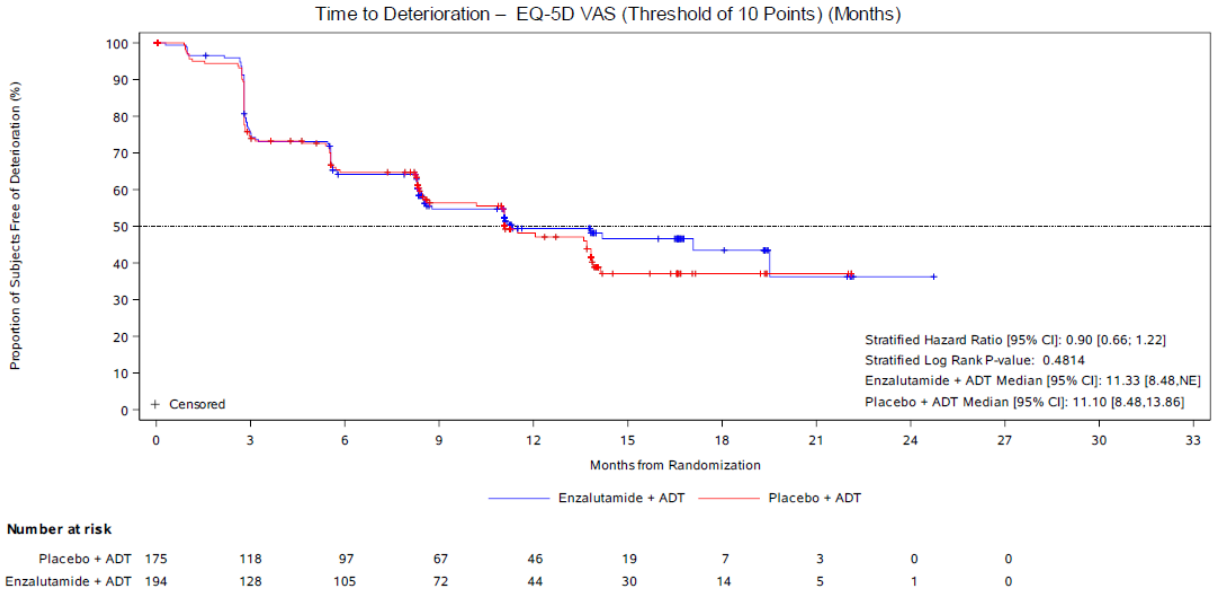


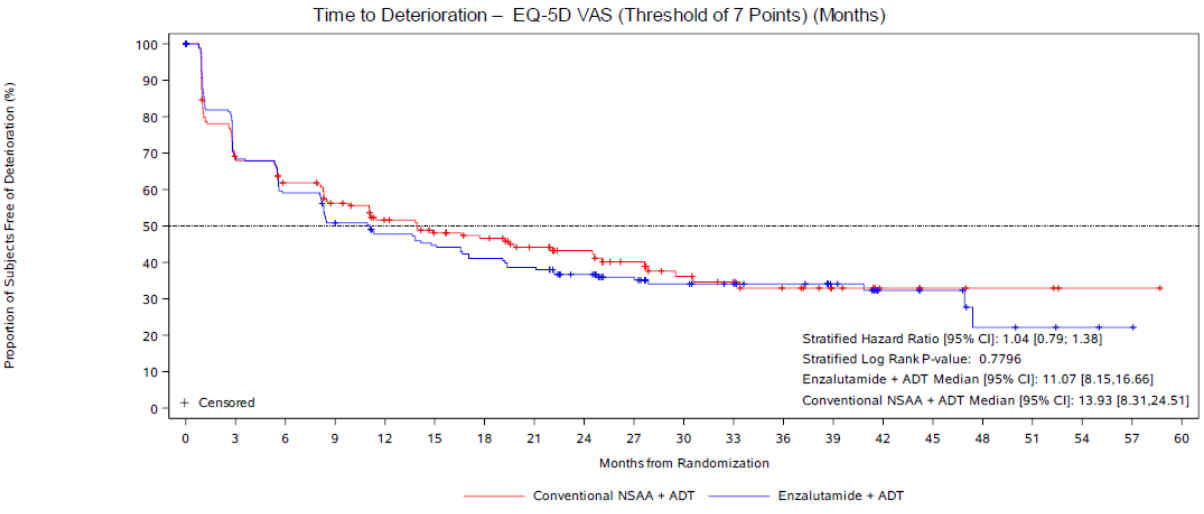
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	118	97	67	46	19	7	3	0	0
Enzalutamide + ADT	194	128	105	72	44	30	14	5	1	0

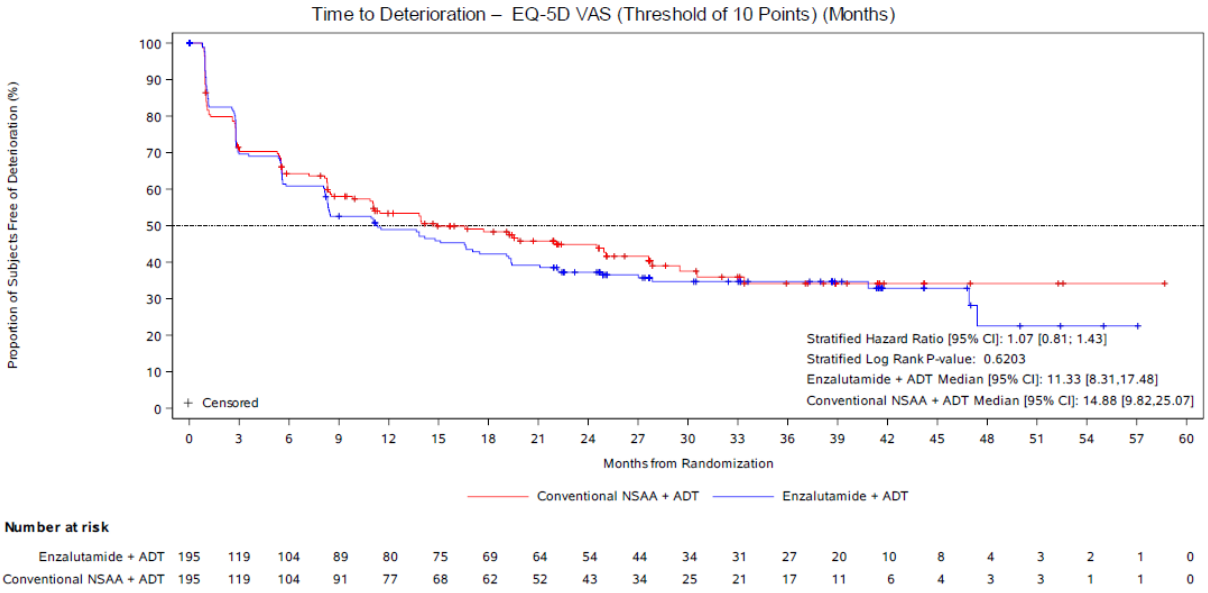
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	117	101	86	78	73	67	63	53	43	33	30	26	20	10	8	4	3	2	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	115	100	88	75	66	61	51	42	34	25	21	17	11	6	4	3	3	1	1	0

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	119	104	89	80	75	69	64	54	44	34	31	27	20	10	8	4	3	2	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	119	104	91	77	68	62	52	43	34	25	21	17	11	6	4	3	3	1	1	0

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT + ggf. NSAA**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**	
	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								
ARCHES	171	78,74 (15,74)	-0,24 (1,29)	161	75,14 (17,03)	0,35 (1,28)	-0,58 [-3,46; 2,29] p = 0,690	-0,04 [-0,26; 0,17]
ENZAMET	171	81,93 (15,59)	-4,47 (1,35)	169	82,43 (13,75)	-2,55 (1,38)	-1,93 [-4,28; 0,43] p = 0,108	-0,17 [-0,39; 0,04]
Meta-Analyse							-1,39 [-3,21; 0,43] p = 0,1352 I^2 = 0 %	-0,11 [-0,26; 0,05] I^2 = 0 %

Quelle: (79, 81, 82, 84)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain 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*; VAS: *Visual Analogue Scale*

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

Auf Basis des MMRM-Modells konnte weder für die Studie ARCHES (LS-MD = -0,58 (95 %-KI [-3,46; 2,29]), p = 0,690) noch für die Studie ENZAMET (LS-MD = -1,93 (95 %-KI [-4,28; 0,43]), p = 0,108) ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

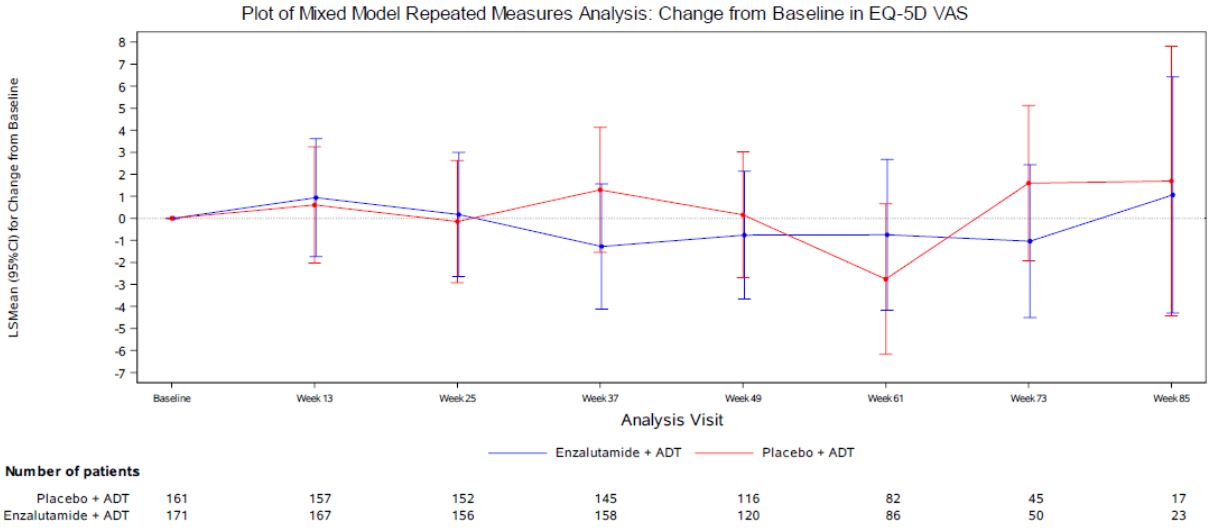


Abbildung 113: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

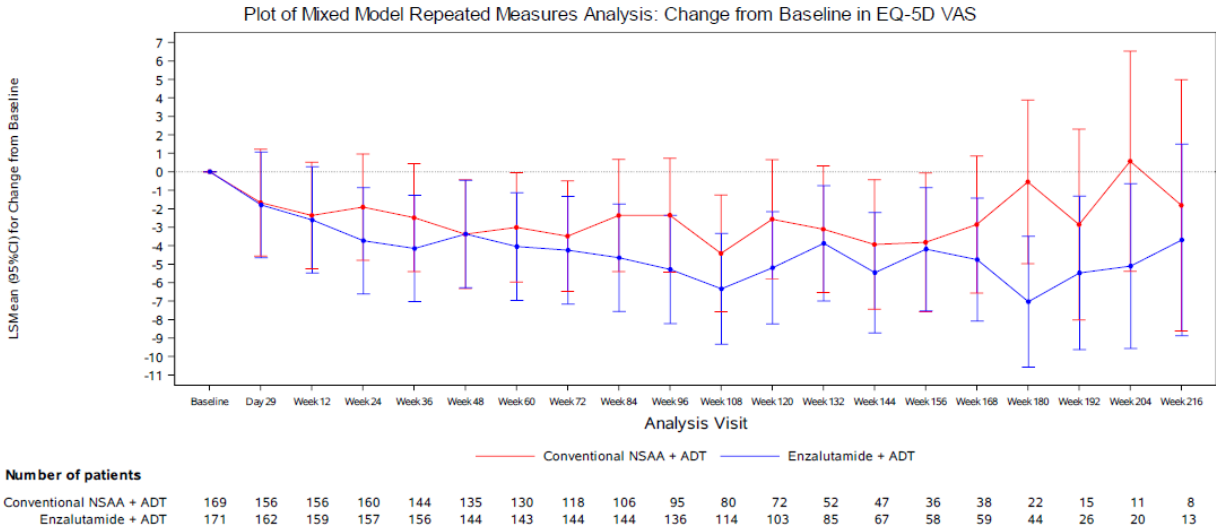


Abbildung 114: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

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.

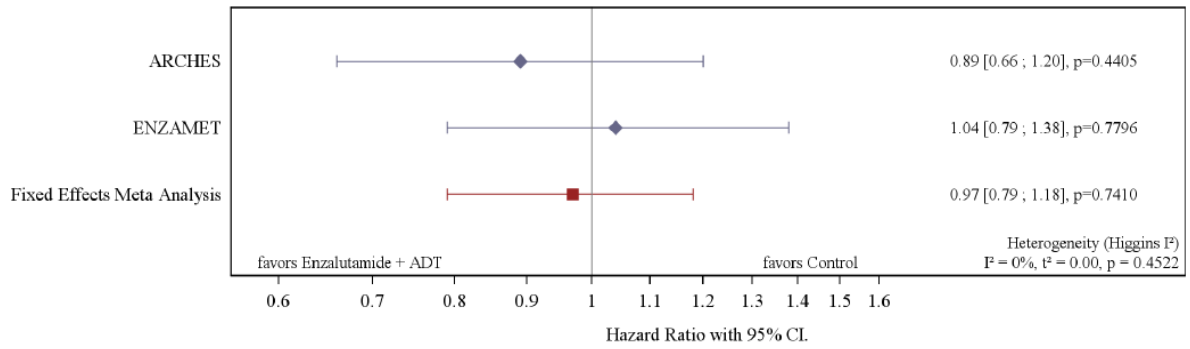


Abbildung 115: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm“
Quelle: entnommen aus (85)

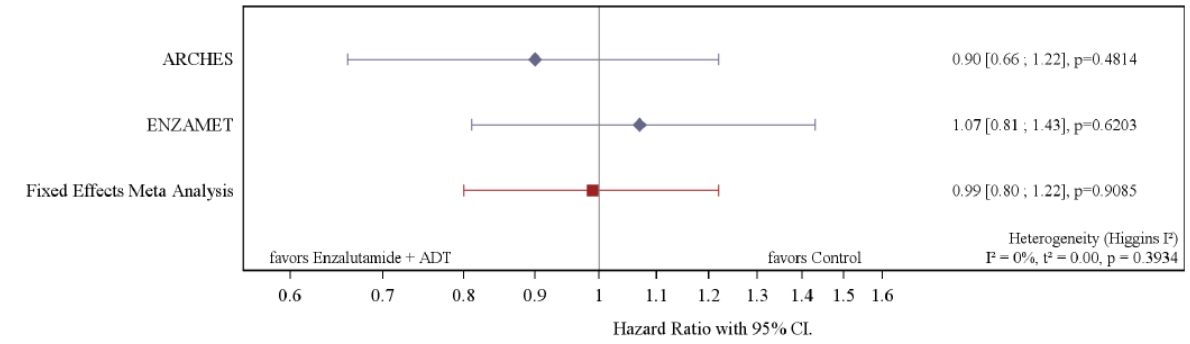


Abbildung 116: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm“
Quelle: entnommen aus (85)

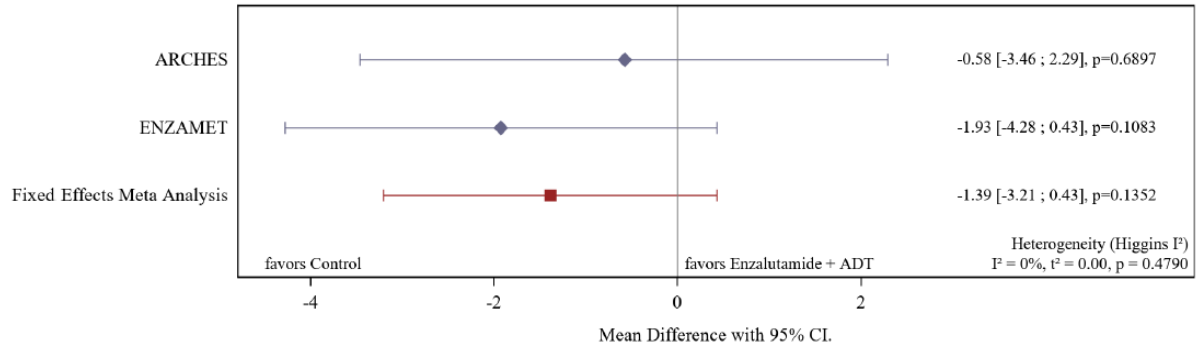


Abbildung 117: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ (MMRM-Modell)
Quelle: entnommen aus (85)

Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ ergab sich weder bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung noch bei der Veränderung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Meta-Analysen zeigten keine Heterogenität.

Für die Ableitung zum Zusatznutzen wird das jeweilige Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen.

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 FACT-P“ – RCT

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

Tabelle 4-93: 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. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, wurden zur Beurteilung der klinischen Relevanz die folgenden MCIDs je Dimension für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen: (38) • FACT-G: MCID ≥ 7 Punkte • FACT-P: MCID ≥ 10 Punkte • Dimensionen zum Wohlbefinden und zur Funktionalität: MCID ≥ 3 Punkte Eine Erhebung des FACT-P fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik hatten und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung zu Studienbeginn und niedrigen Tumorlast (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 85 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn. Die Patienten mussten zudem mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.
ENZAMET	nicht erhoben
Abkürzungen: FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat;* MRMM: *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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ 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
ARCHES	niedrig	ja	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 „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).

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

Eine Erhebung des FACT-P fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie für das Prostatakarzinom begonnen wurde.

Die nachfolgende Tabelle 4-95 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des FACT-P Fragebogens je Visite, bezogen auf die mITT-Population. Eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % ist noch in der Woche 37 gewährleistet.

Tabelle 4-95: Rücklaufquoten zum FACT-P für die Studie ARCHES

Visite	**Enzalutamid + ADT (N = 194)**		**Placebo + ADT (N = 175)**	
	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	192	183 (94,3)	174	165 (94,3)
Woche 13	192	181 (93,3)	174	165 (94,3)
Woche 25	180	166 (85,6)	165	155 (88,6)
Woche 37	176	170 (87,6)	158	148 (84,6)
Woche 49	137	126 (64,9)	125	118 (67,4)
Woche 61	94	83 (42,8)	88	81 (46,3)
Woche 73	56	50 (25,8)	48	44 (25,1)
Woche 85	24	22 (11,3)	18	16 (9,1)
Woche 97	11	11 (5,7)	5	4 (2,3)
Woche 109	2	1 (0,5)	0	0 (0,0)
30 Tage *Safety*-FU	27	14 (7,2)	46	25 (14,3)
LT-FU 1	13	9 (4,6)	10	4 (2,3)
LT-FU 2	10	6 (3,1)	4	2 (1,1)
LT-FU 3	8	7 (3,6)	3	2 (1,1)
LT-FU 4	5	5 (2,6)	1	1 (0,6)

Visite	Enzalutamid + ADT (N = 194)		Placebo + ADT (N = 175)	
	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 (%)
LT-FU 5	2	2 (1,0)	0	0 (0,0)
LT-FU 6	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Quelle: (61)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FU: Nachbeobachtung (*Follow-up*); LT: Langzeit (*Long-Term*); N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PRO: *Patient Reported Outcomes*

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 Punkte)					
ARCHES	102/194 (52,6)	8,84 [8,18; 13,77]	90/175 (51,4)	8,34 [5,55; 13,70]	0,98 [0,73; 1,31] p = 0,8946
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ARCHES	102/194 (52,6)	11,07 [8,18; 13,86]	71/175 (40,6)	16,69 [12,19; n. e.]	1,41 [1,04; 1,93] p = 0,0279
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
ARCHES	100/194 (51,5)	11,04 [8,31; 14,09]	76/175 (43,4)	13,83 [11,01; n. e.]	1,26 [0,93; 1,70] p = 0,1387
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
ARCHES	91/194 (46,9)	11,17 [8,31; n. e.]	84/175 (48,0)	8,31 [5,62; n. e.]	0,89 [0,66; 1,21] p = 0,4558
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
ARCHES	81/194 (41,8)	14,03 [11,30; 24,74]	75/175 (42,9)	13,83 [11,07; n. e.]	0,95 [0,69; 1,30] p = 0,7352
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
ARCHES	105/194 (54,1)	8,44 [5,59; 13,80]	93/175 (53,1)	10,97 [8,31; 13,70]	1,04 [0,78; 1,39] p = 0,7698
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
ARCHES	127/194 (65,5)	5,59 [5,55; 5,78]	90/175 (51,4)	11,07 [8,31; 13,83]	1,46 [1,11; 1,93] p = 0,0071

Quelle: (81)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; 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.

In der Studie ARCHES ergaben sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für keine der Auswertungen zur FACT-G Gesamtpunktzahl (HR = 0,98 (95 %-KI [0,73; 1,31]), p = 0,8946), zum FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (HR = 1,26 (95 %-KI [0,93; 1,70]), p = 0,1387), zum FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (HR = 0,89 (95 %-KI [0,66; 1,21]), p = 0,4558), zum FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (HR = 0,95 (95 %-KI [0,69; 1,30]), p = 0,7352), sowie zum FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (HR = 1,04 (95 %-KI [0,78; 1,39]), p = 0,7698) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich für zwei der betrachteten Skalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Für die Dimension FACT-P – Gesamtpunktzahl zeigte sich in der Enzalutamid + ADT-Gruppe mit 11,07 Monaten (95 %-KI [8,18; 13,86]) eine kürzere mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte als in der Kontrollgruppe (16,69 Monate; 95 %-KI [12,19; n. e.]). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Kontrollgruppe (HR = 1,41 (95 %-KI [1,04; 1,93]), p = 0,0279). Der Effekt beruht zu einem großen Teil auf Ereignissen, die zu späteren Visiten nach Woche 37 und damit unter Rücklaufquoten unterhalb von 70 % aufgetreten sind (siehe Abbildung 119). Die Aussagekraft der Analyse ist dadurch eingeschränkt. Für die Dimension FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala zeigte sich in der Enzalutamid + ADT-Gruppe mit 5,59 Monaten (95 %-KI [5,55; 5,78]) eine kürzere mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens drei Punkte als in der Kontrollgruppe (11,07 Monate; 95 %-KI [8,31; 13,83]). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Kontrollgruppe (HR = 1,46 (95 %-KI [1,11; 1,93]), p = 0,0071).

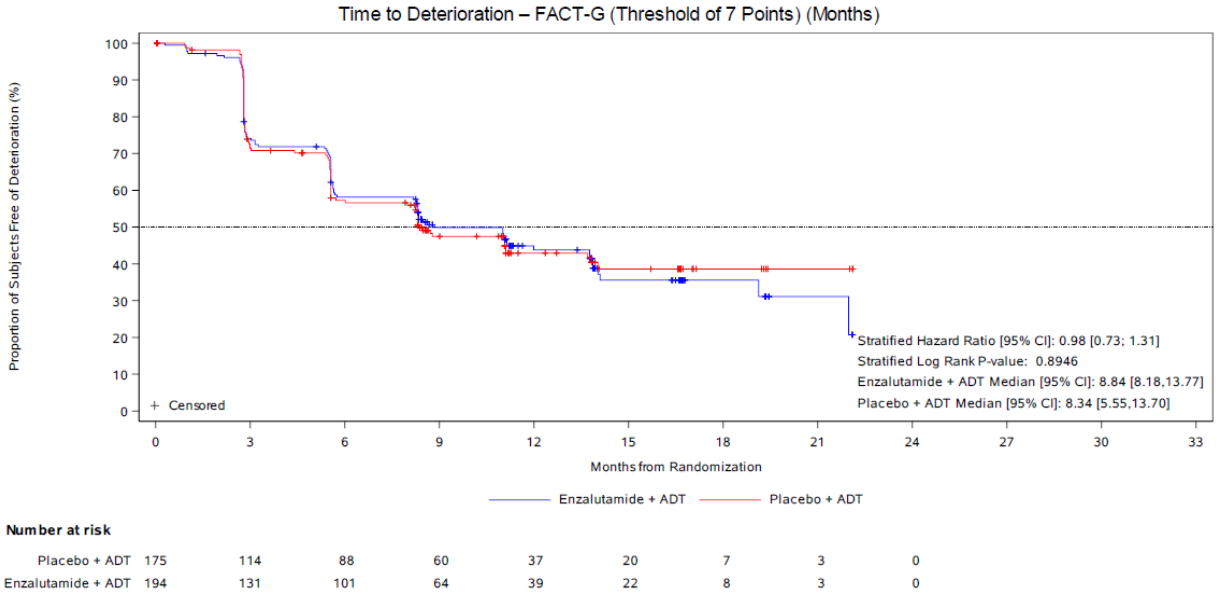
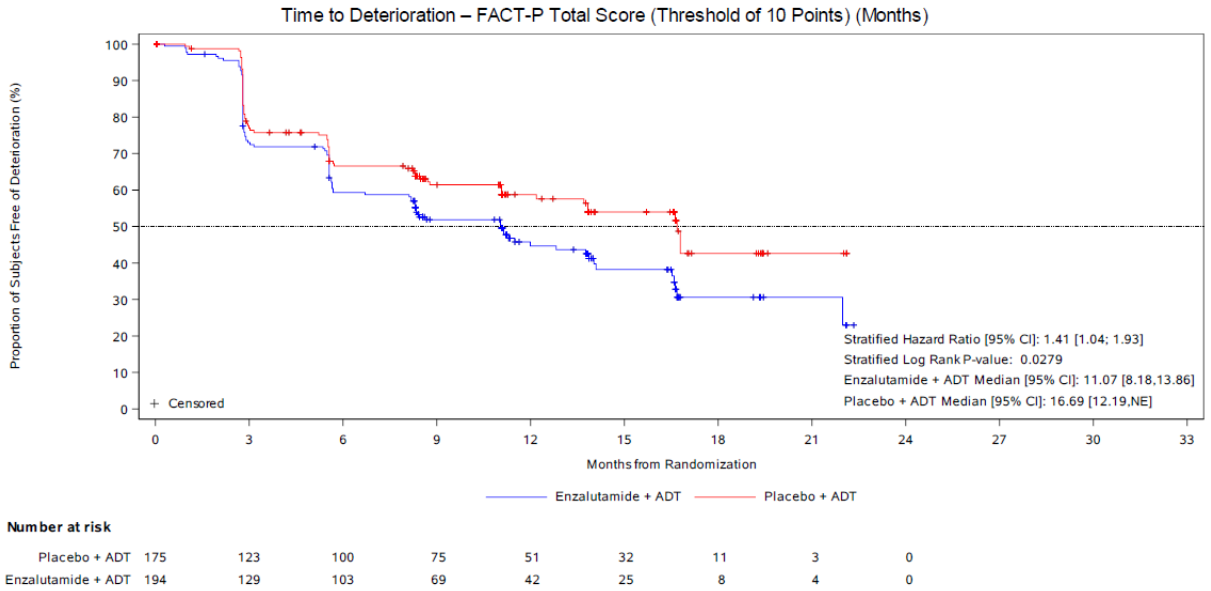


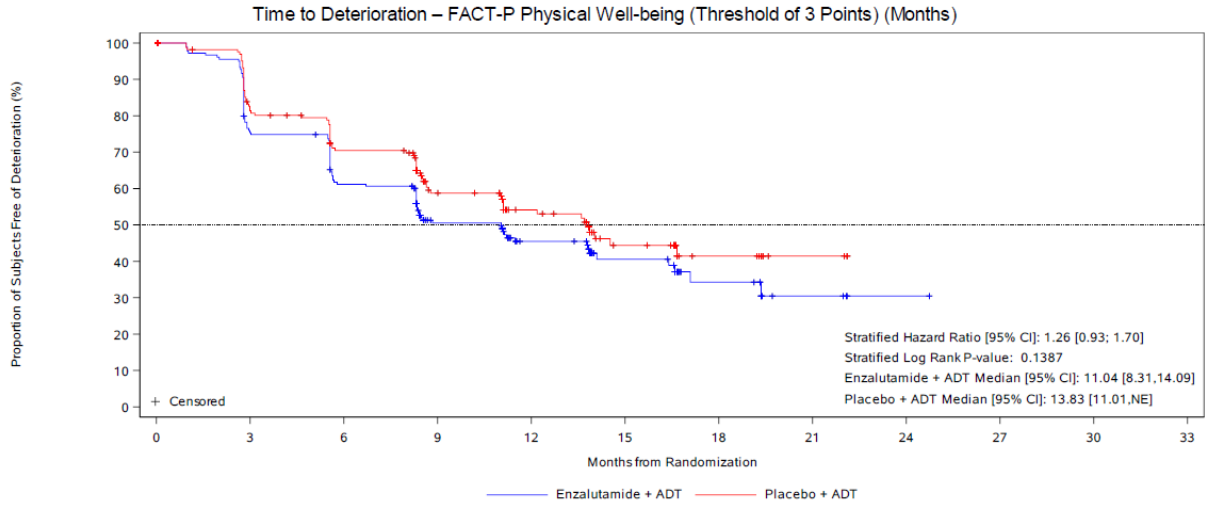
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	123	100	75	51	32	11	3	0
Enzalutamide + ADT	194	129	103	69	42	25	8	4	0

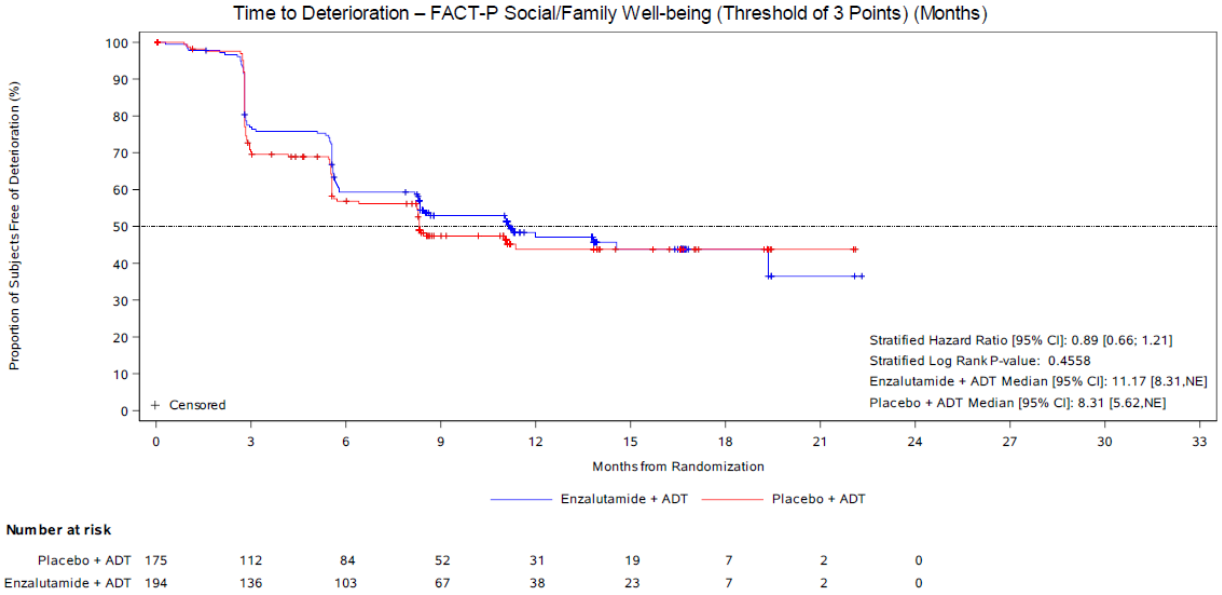
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	130	107	73	49	23	10	3	0	0
Enzalutamide + ADT	194	134	107	67	45	25	12	4	1	0

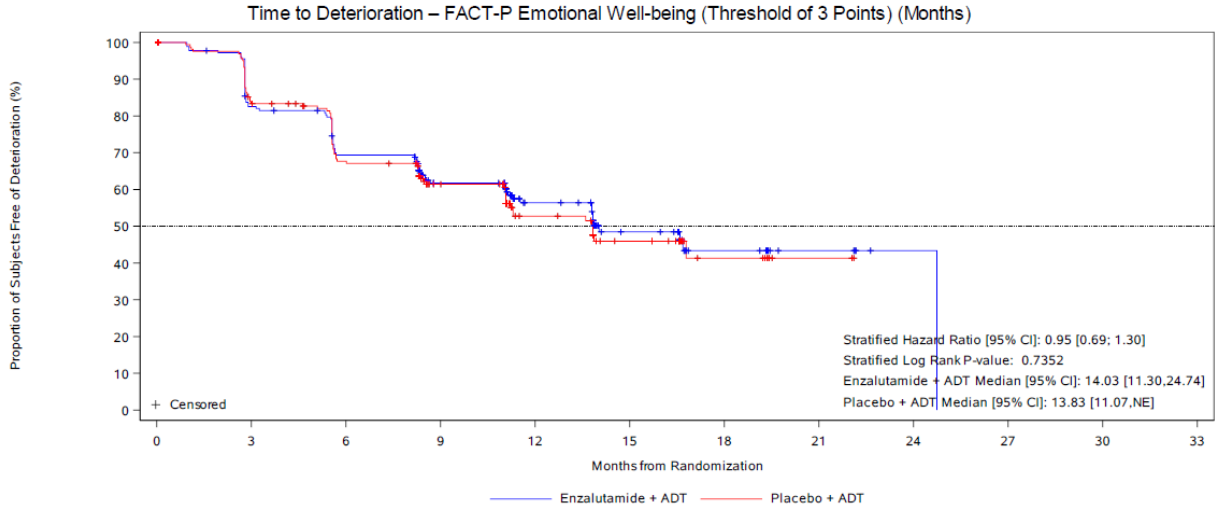
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	112	84	52	31	19	7	2	0
Enzalutamide + ADT	194	136	103	67	38	23	7	2	0

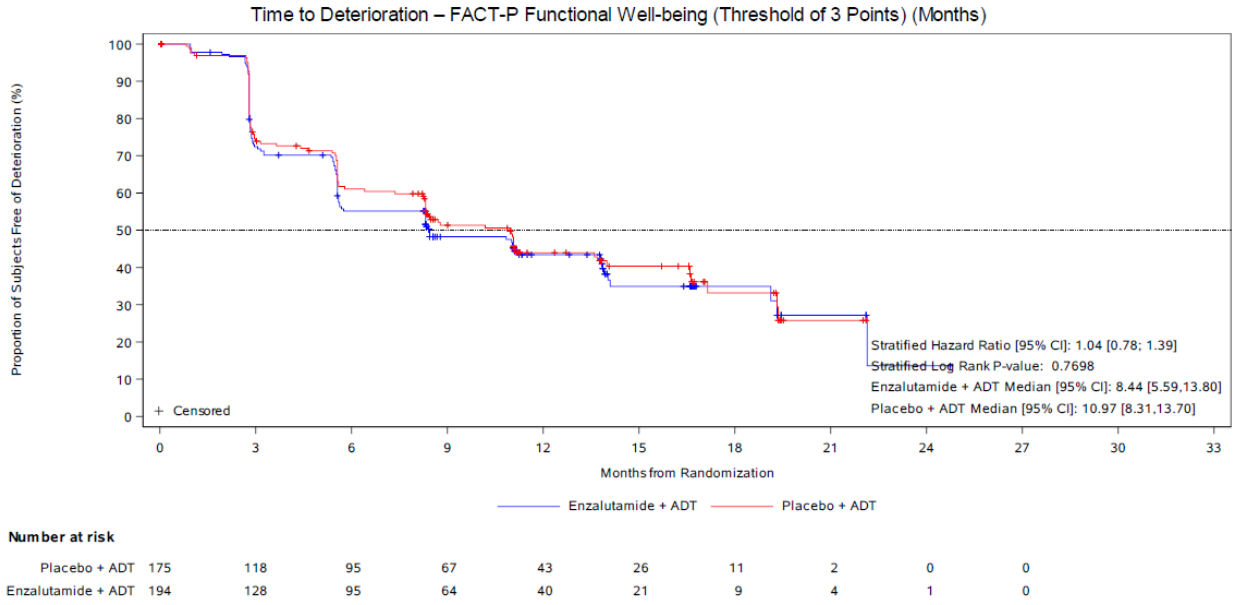
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	134	104	77	43	24	8	2	0	0
Enzalutamide + ADT	194	146	120	82	51	26	11	5	1	0

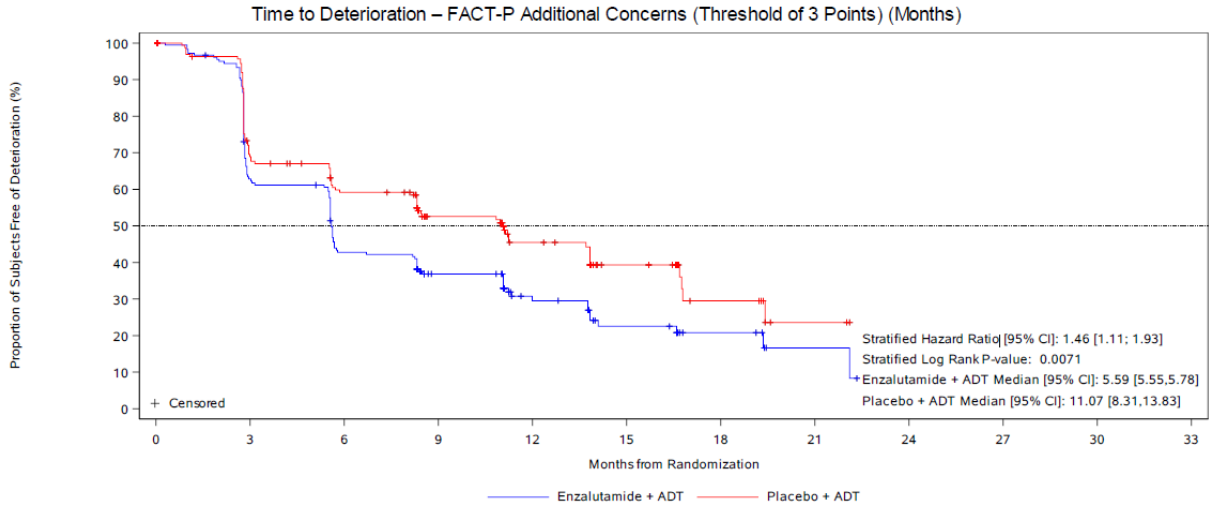
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	118	95	67	43	26	11	2	0	0
Enzalutamide + ADT	194	128	95	64	40	21	9	4	1	0

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)



Number at risk

Placebo + ADT	175	110	89	61	39	20	8	2	0
Enzalutamide + ADT	194	111	74	50	24	14	7	2	0

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT			Placebo + ADT			Enzalutamid + ADT vs. Placebo + 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 FACT-G – Gesamtpunktzahl								
ARCHES	178	83,11 (14,44)	-1,39 (1,01)	162	81,68 (14,48)	-1,02 (1,02)	-0,37 [-2,68; 1,93] p = 0,752	-0,03 [-0,25; 0,18]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl								
ARCHES	178	117,65 (19,31)	-2,48 (1,34)	162	114,29 (18,49)	-0,87 (1,34)	-1,61 [-4,68; 1,46] p = 0,302	-0,11 [-0,32; 0,10]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden								
ARCHES	178	24,19 (4,17)	-1,28 (0,32)	162	24,27 (3,70)	-0,48 (0,32)	-0,80 [-1,52; -0,08] p = 0,030	-0,24 [-0,45; -0,02]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie								
ARCHES	178	20,49 (5,74)	0,29 (0,44)	162	19,76 (6,17)	-0,37 (0,43)	0,66 [-0,32; 1,63] p = 0,186	0,14 [-0,07; 0,36]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden								
ARCHES	178	18,76 (3,79)	0,12 (0,27)	162	18,69 (3,90)	-0,04 (0,27)	0,16 [-0,44; 0,76] p = 0,601	0,06 [-0,16; 0,27]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden								
ARCHES	178	19,68 (6,12)	-0,48 (0,44)	162	18,97 (6,06)	-0,31 (0,44)	-0,17 [-1,16; 0,81] p = 0,732	-0,04 [-0,25; 0,18]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala								
ARCHES	178	34,54 (6,37)	-0,93 (0,48)	162	32,61 (6,02)	0,04 (0,48)	-0,97 [-2,06; 0,12] p = 0,081	-0,19 [-0,40; 0,02]

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + 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)**
Quelle: (81) a: Anzahl Patienten in der Auswertung Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD: *Least Square Mean Difference*; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: *Standard deviation*; SE: *Standard error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der mITT-Population.								

Die kontinuierliche Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P der Studie ARCHES auf Basis eines MMRM-Modells spiegelt überwiegend keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT wider. Es konnte jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo + ADT hinsichtlich der Dimension FACT-P – Körperliches Wohlbefinden beobachtet werden (LS-MD = -0,80 (95 %-KI [-1,52; -0,08]), p = 0,030). Allerdings erwies sich der Unterschied anhand des *Hedges´g* nicht als klinisch relevant (*Hedges´g* = -0,24 [-0,45; -0,02]). Für die im Rahmen der Ereigniszeitanalysen statistisch signifikanten Dimensionen (FACT-P Gesamtpunktzahl und Prostatakarzinom-Subskala) zeigte sich kein Unterschied auf Basis des MMRM-Modells.

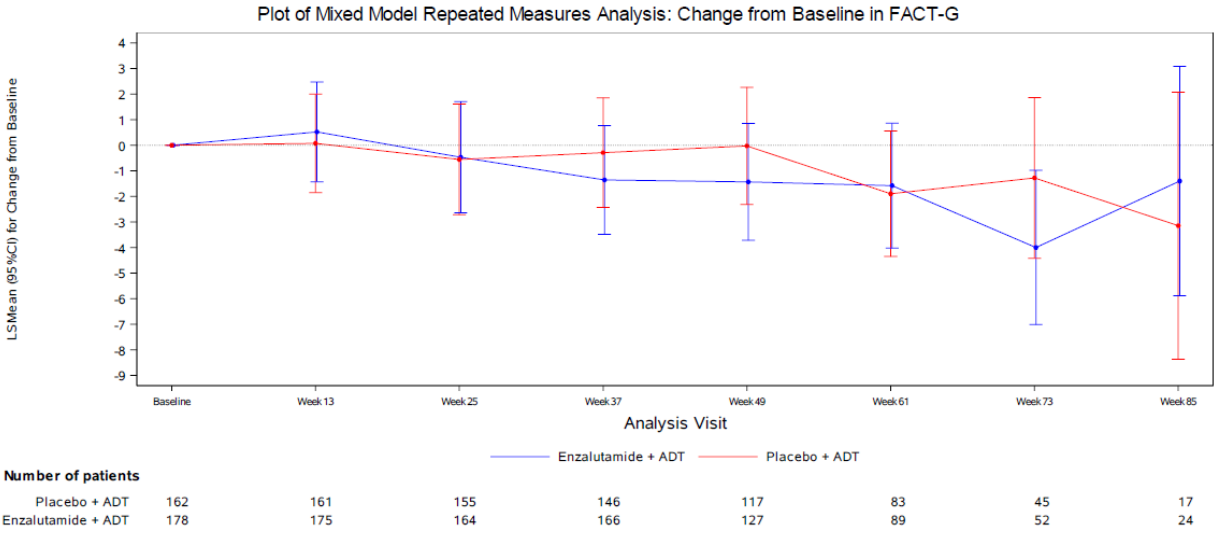


Abbildung 125: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

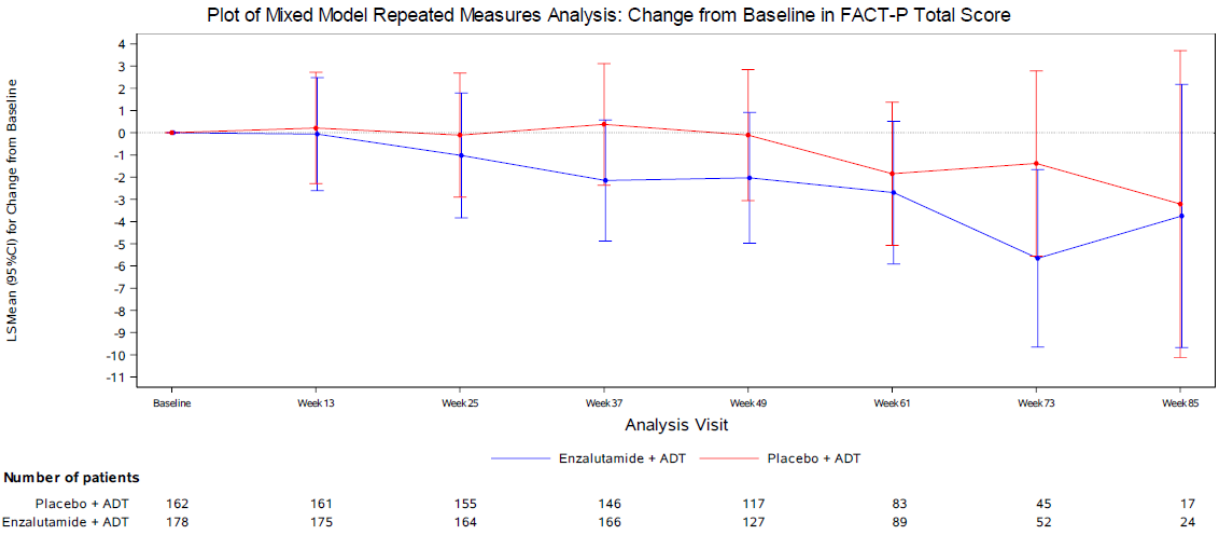


Abbildung 126: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

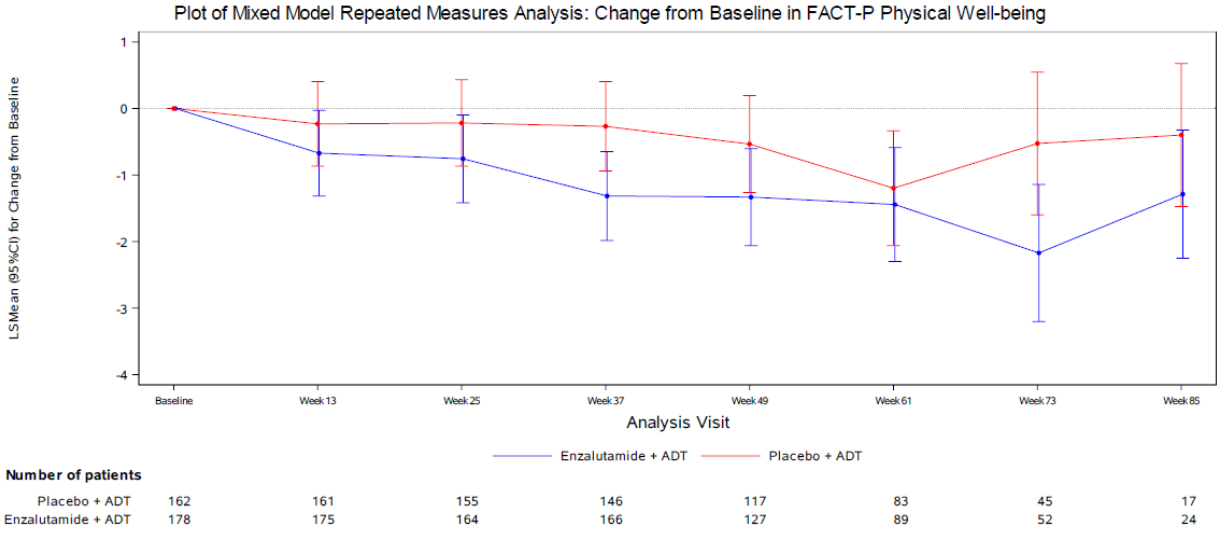


Abbildung 127: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

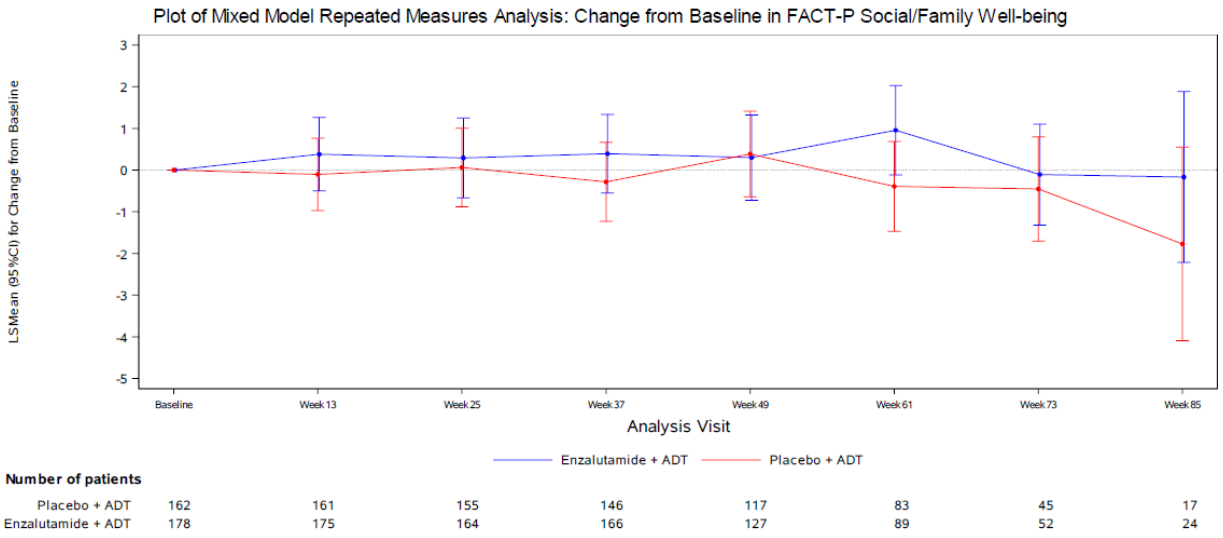


Abbildung 128: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

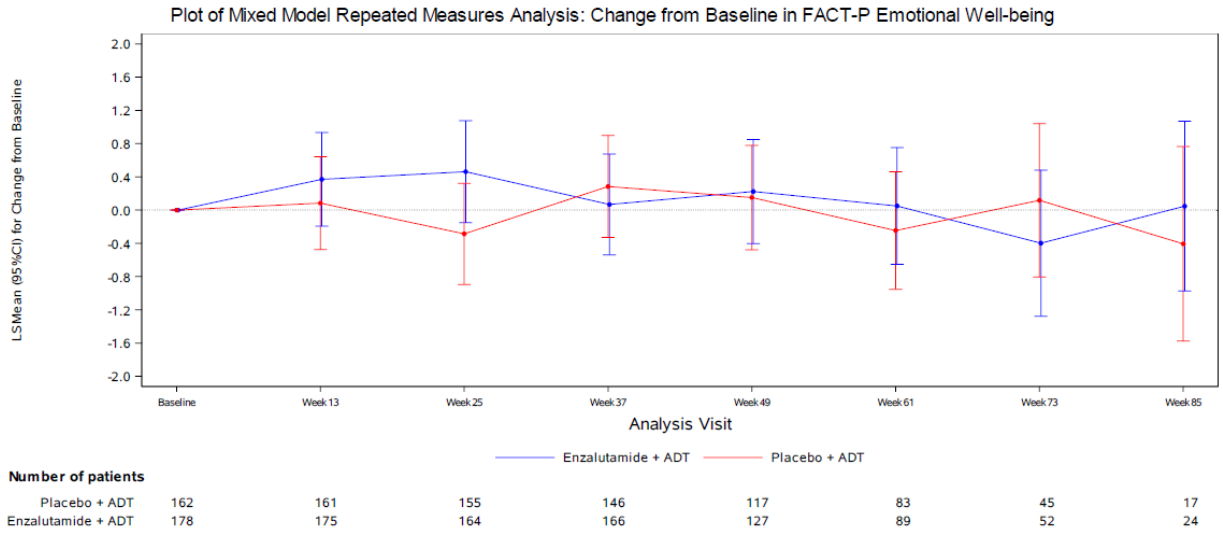


Abbildung 129: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

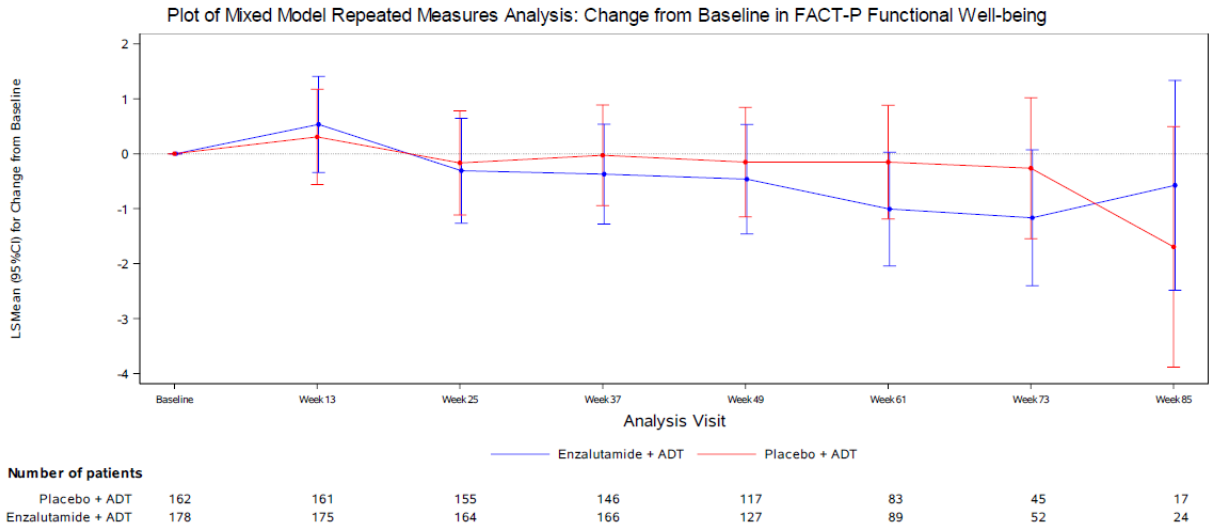


Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

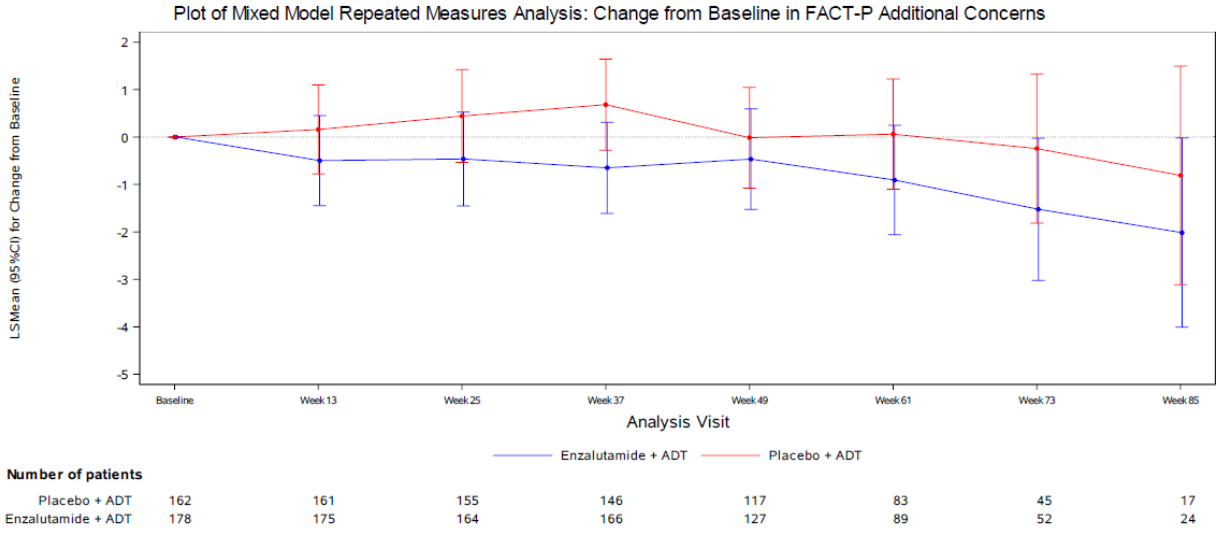


Abbildung 131: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

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-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 4-98: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	nicht erhoben
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. (29) 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen. Die Patienten mussten mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* besitzen.

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 4-99: 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	nein	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 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher 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

Angaben zu den Rücklaufquoten können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.13 entnommen werden.

Tabelle 4-100: 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		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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	124/195 (63,6)	11,10 [8,15; 16,56]	112/195 (57,4)	10,81 [5,72; 14,06]	1,04 [0,79; 1,35] p = 0,7947
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	115/195 (59,0)	11,10 [8,41; 16,56]	100/195 (51,3)	16,82 [11,24; 22,93]	1,21 [0,91; 1,59] p = 0,1859
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	121/195 (62,1)	11,04 [5,78; 14,09]	117/195 (60,0)	11,07 [8,08; 16,69]	0,96 [0,74; 1,25] p = 0,7871
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	98/195 (50,3)	19,61 [13,83; 33,22]	92/195 (47,2)	16,72 [10,87; 27,86]	0,96 [0,71; 1,29] p = 0,7860
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	133/195 (68,2)	5,59 [3,09; 8,25]	109/195 (55,9)	7,20 [5,49; 11,79]	1,24 [0,95; 1,61] p = 0,1092
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
ENZAMET	129/195 (66,2)	8,48 [5,78; 11,20]	102/195 (52,3)	11,07 [8,34; 16,59]	1,34 [1,02; 1,76] p = 0,0342

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Quelle: (79) Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET) a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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) 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 der Studie ENZAMET ergab sich bezüglich der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 mit Ausnahme der Dimension „Soziale Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Dimension „Soziale Funktion“ zeigte sich in der Enzalutamid + ADT-Gruppe mit 8,48 Monaten (95 %-KI [5,78; 11,20]) eine kürzere mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte als in der Kontrollgruppe (11,07 Monate; 95 %-KI [8,34; 16,59]). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Kontrollgruppe (HR = 1,34 (95 %-KI [1,02; 1,76]), p = 0,0342).

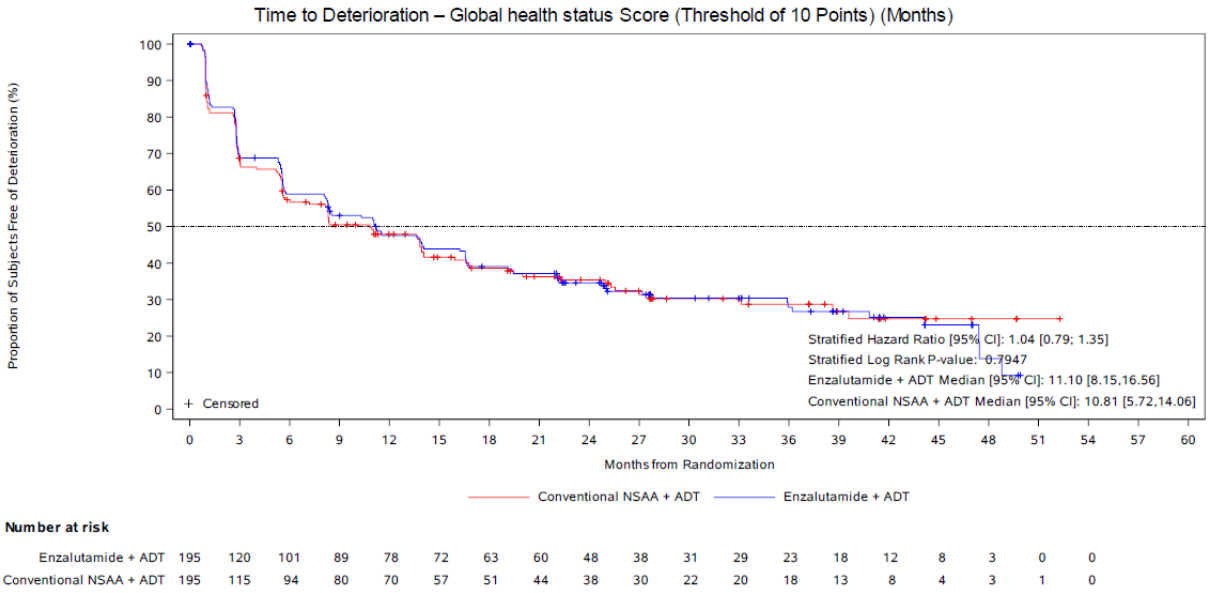


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

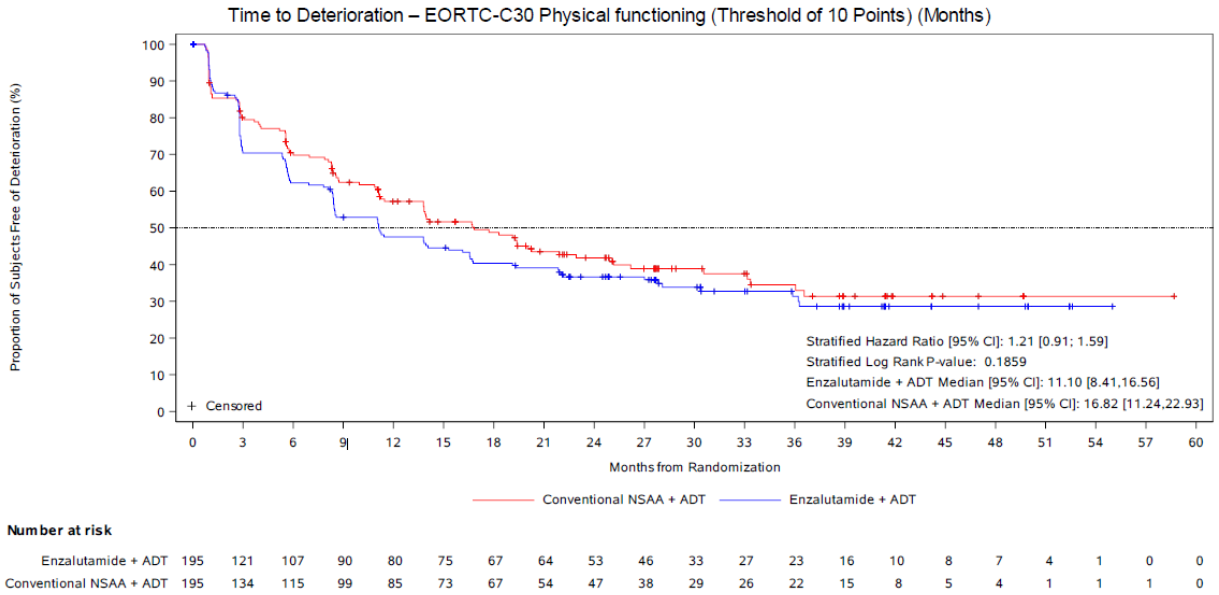


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

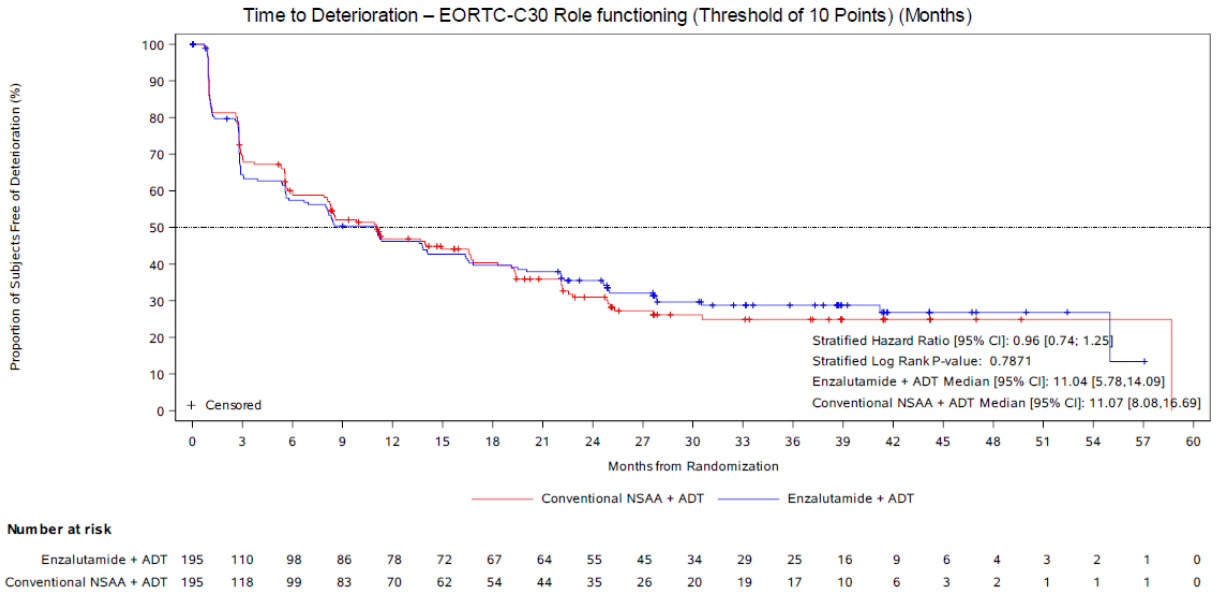


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

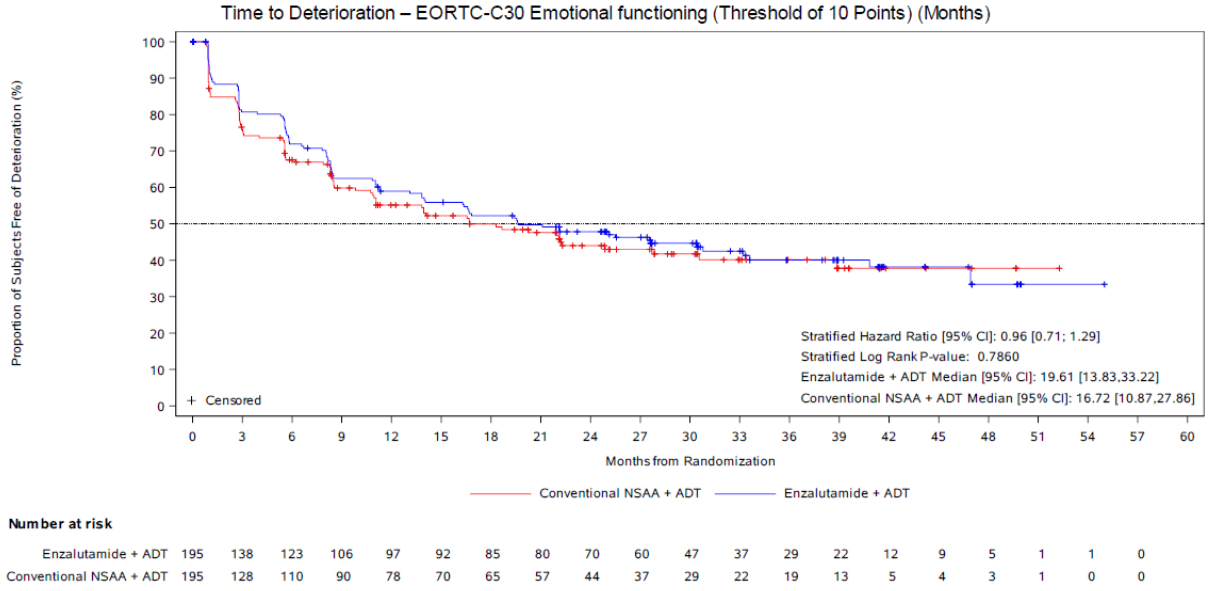


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

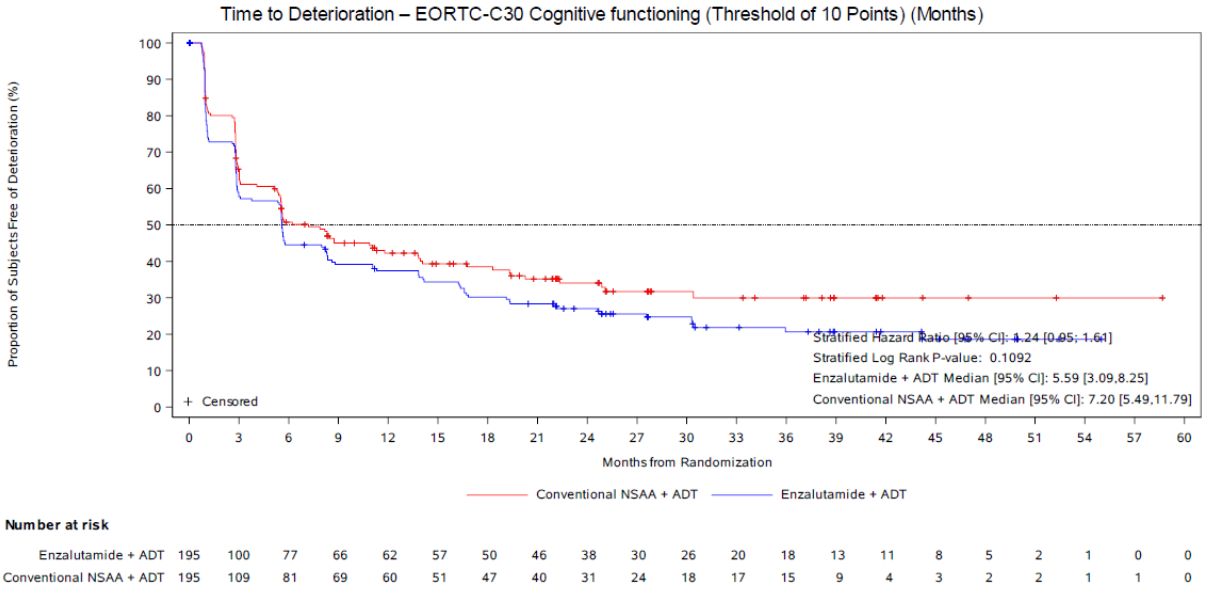
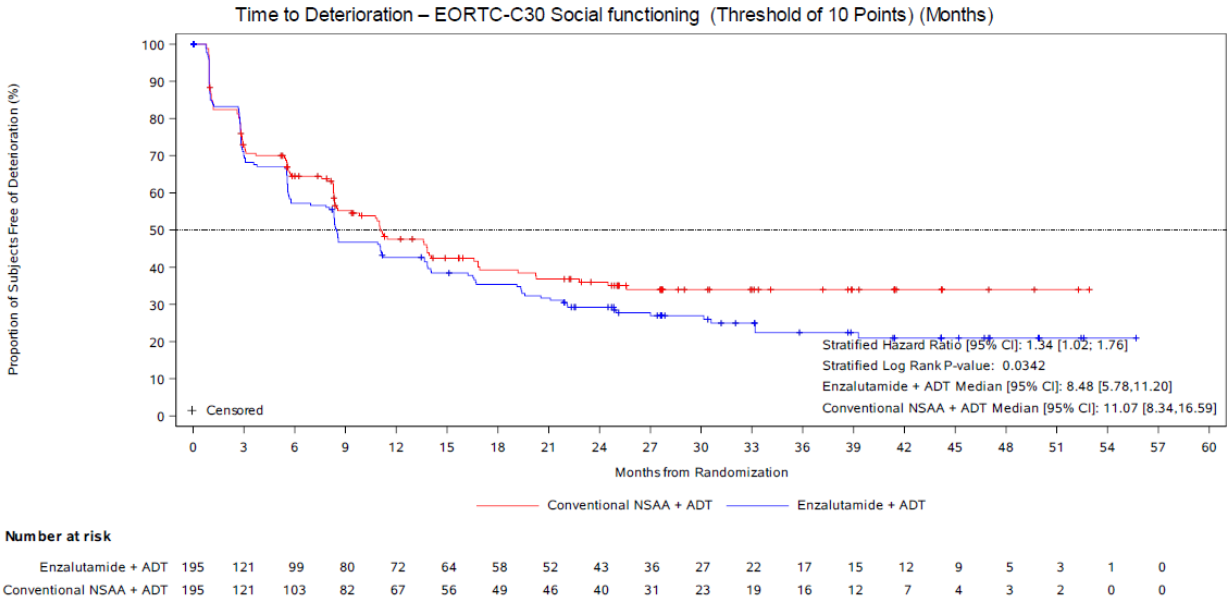


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	121	99	80	72	64	58	52	43	36	27	22	17	15	12	9	5	3	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	121	103	82	67	56	49	46	40	31	23	19	16	12	7	4	3	2	0	0

Abbildung 137: 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 (80)

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. 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	173	77,12 (17,87)	-6,07 (1,53)	170	78,43 (18,59)	-3,96 (1,59)	-2,12 [-4,86; 0,63] p = 0,130	-0,16 [-0,38; 0,05]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion								
ENZAMET	173	90,54 (14,41)	-8,22 (1,24)	171	92,75 (11,03)	-5,60 (1,28)	-2,62 [-4,83; -0,41] p = 0,021	-0,25 [-0,46; -0,04]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion								
ENZAMET	173	89,79 (20,45)	-9,30 (2,02)	171	90,55 (18,70)	-5,17 (2,11)	-4,13 [-7,73; -0,54] p = 0,024	-0,24 [-0,45; -0,03]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion								
ENZAMET	173	83,65 (17,13)	-0,63 (1,47)	171	83,82 (16,29)	0,07 (1,53)	-0,70 [-3,35; 1,94] p = 0,600	-0,06 [-0,27; 0,16]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion								
ENZAMET	173	87,76 (15,24)	-8,50 (1,55)	171	89,77 (14,15)	-4,03 (1,60)	-4,47 [-7,24; -1,69] p = 0,002	-0,34 [-0,55; -0,13]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion								
ENZAMET	173	90,27 (17,52)	-6,53 (1,63)	171	90,64 (15,56)	-2,46 (1,69)	-4,07 [-7,01; -1,13] p = 0,007	-0,29 [-0,50; -0,08]

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. 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: (79) a: Anzahl Patienten in der Auswertung 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; 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.								

Anhand des MMRM-Modells konnte für die Lebensqualitätsskalen „Körperliche Funktion“ (LS-MD = -2,62 (95 %-KI [-4,83; -0,41]), p = 0,021), „Rollenfunktion“ (LS-MD = -4,13 (95 %-KI [-7,73; -0,54]), p = 0,024), „Kognitive Funktion“ (LS-MD = -4,47 (95 %-KI [-7,24; -1,69]), p = 0,002) und „Soziale Funktion“ (LS-MD = -4,07 (95 %-KI [-7,01; -1,13]), p = 0,007) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet werden. Allerdings lag das jeweilige obere Konfidenzintervall auf Basis des *Hedges´g* oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wodurch die Effekte keine klinische Relevanz zeigten.

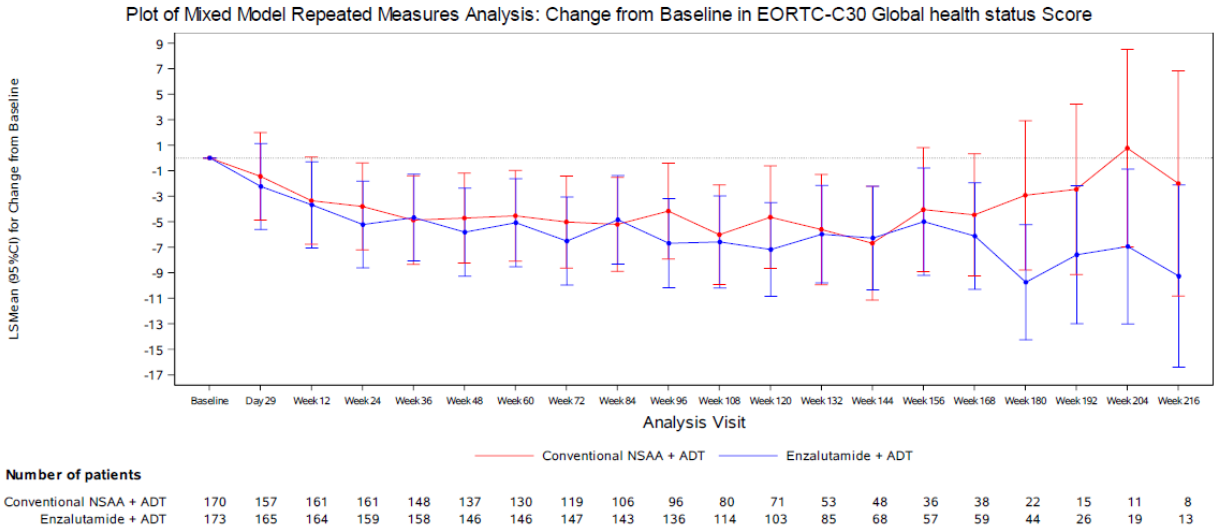


Abbildung 138: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

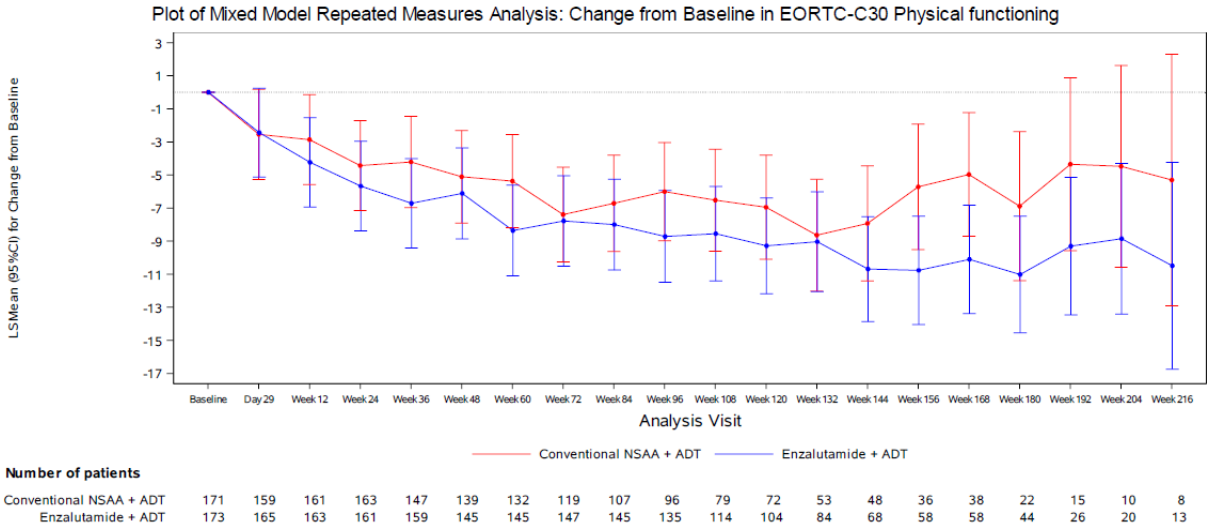


Abbildung 139: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

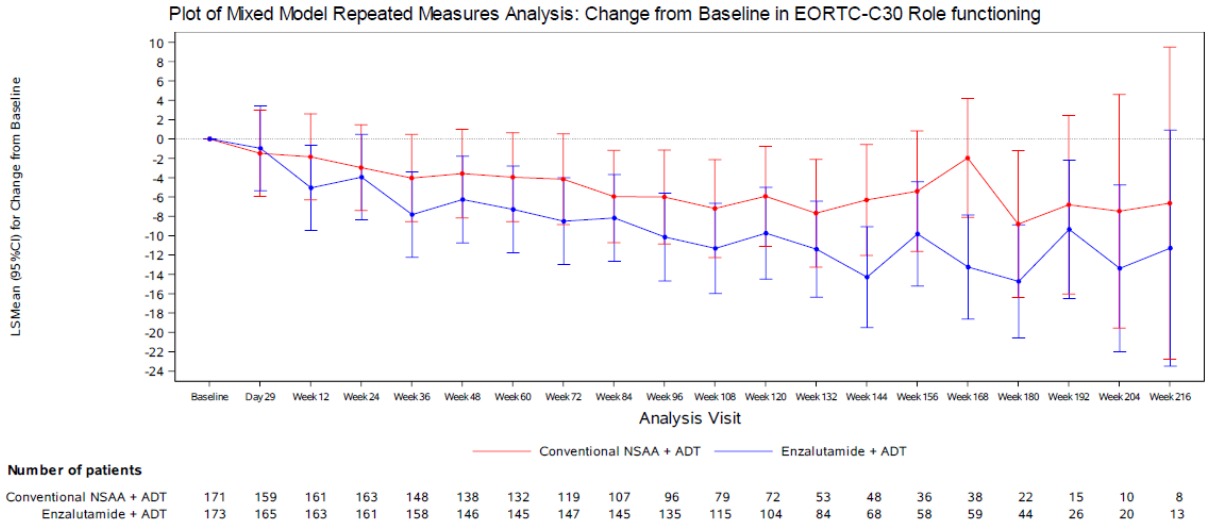


Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

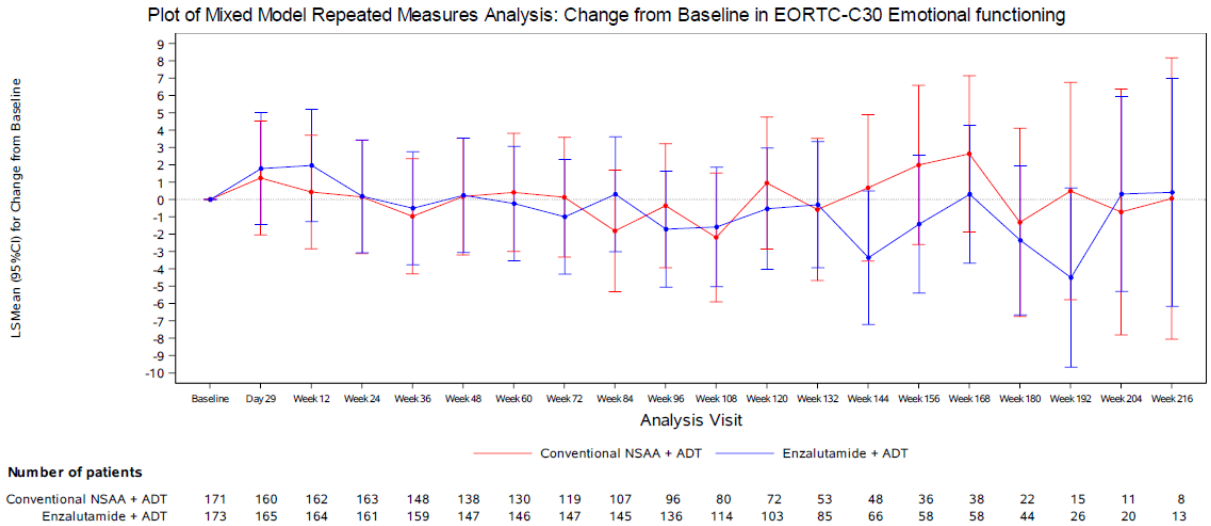


Abbildung 141: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

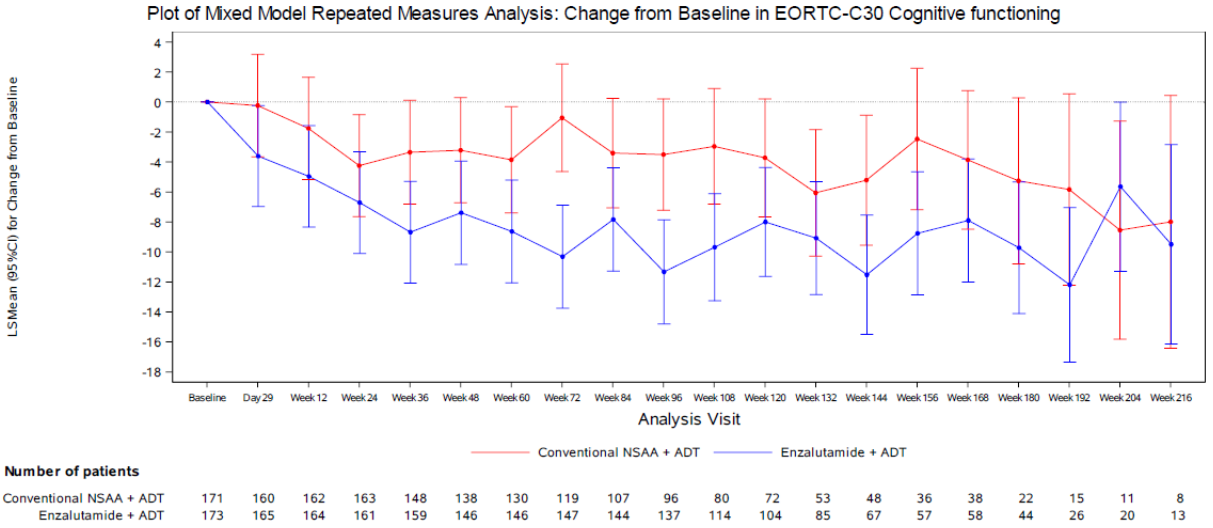


Abbildung 142: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

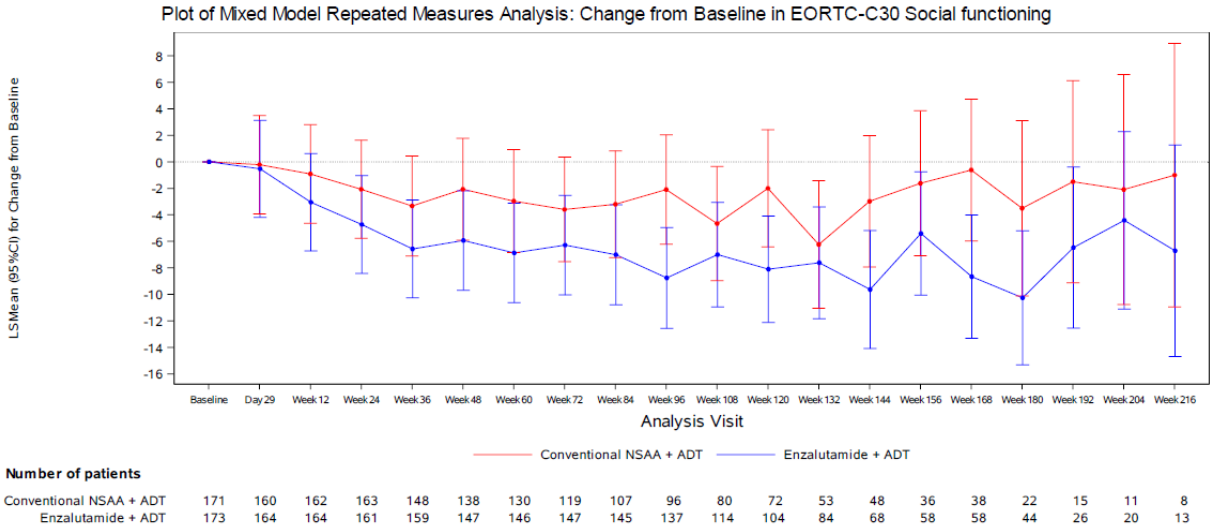


Abbildung 143: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

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.

4.3.1.3.1.3.3 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 4-102: 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 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 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 ARCHES-Studie hergeleitet und für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen: • Sexuelle Aktivität: MCID ≥ 12,15 Punkte • Sexualfunktion: MCID ≥ 10,89 Punkte Eine Erhebung des EORTC QLQ-PR25 fand an Tag 1 der Studie, Woche 13, darauffolgend alle 12 Wochen, bei der Sicherheitsnachbeobachtung sowie innerhalb der Langzeitnachbeobachtung alle 12 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche eine radiologische Untersuchung in der Klinik und bei denen noch keine neue antineoplastische Therapie fürs Prostatakarzinom begonnen wurde. 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 Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn (mITT-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung beinhaltete. Ergänzend erfolgte eine Darstellung der Veränderung von Woche 85 einschließlich möglicher *Follow-Up*-Visiten gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) für Patienten, mit einer bestätigten Metastasierung und einer niedrigen Tumorlast zu Studienbeginn. Die Patienten mussten mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* aufweisen.
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 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

Studie	Operationalisierung
	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 ≥ 12,45 Punkte • Sexualfunktion: MCID ≥ 13,18 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 Patienten, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen (mITT-Population). 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 (Sexualfunktion: Woche 120) 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 erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufweisen. Die Patienten mussten mindestens einen Wert zu Studienbeginn und post-*baseline* besitzen.
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 4-103: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	nein	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 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).

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 4.3.1.3.1.2.14 entnommen werden.

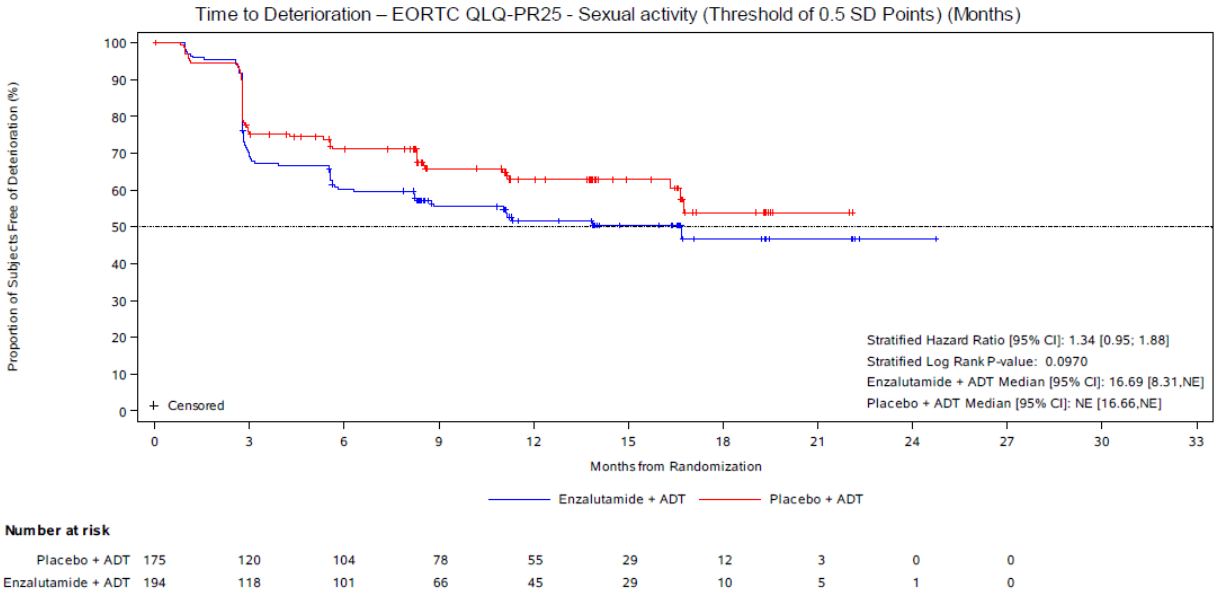
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 (Zeit bis zur Verschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**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]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,15 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 12,45 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	81/194 (41,8)	16,69 [8,31; n. e.]	59/175 (33,7)	n. e. [16,66; n. e.]	1,34 [0,95; 1,88] p = 0,0970
ENZAMET	100/195 (51,3)	3,58 2,79; 19,38]	106/195 (54,4)	5,52 [2,83; 8,41]	0,94 [0,71; 1,26] p = 0,6964
Meta-Analyse					1,09 [0,87; 1,36] p = 0,4447 I^2 = 57 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10,89 Punkte [ARCHES] bzw. ≥ 13,18 Punkte [ENZAMET])					
ARCHES	31/194 (16,0)	5,75 [5,55; 11,14]	15/175 (8,6)	5,78 [2,96; 11,10]	0,80 [0,42; 1,53] p = 0,4970
ENZAMET	32/195 (16,4)	8,34 [2,79; 13,83]	29/195 (14,9)	8,28 [2,79; 13,86]	0,95 [0,55; 1,62] p = 0,8383
Meta-Analyse					0,88 [0,58; 1,34] p = 0,5538 I^2 = 0 %

Quelle: (79, 81, 82)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

In der Studie ARCHES konnte in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 weder in der Dimension „Sexuelle Aktivität“ (HR = 1,34 (95 %-KI [0,95; 1,88]), p = 0,0970) noch in der Dimension „Sexualfunktion“ (HR = 0,80 (95 %-KI [0,42; 1,53]), p = 0,4970) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Die Dimensionen „Sexuelle Aktivität“ (HR = 0,94 (95 %-KI [0,71; 1,26]), p = 0,6964) und „Sexualfunktion“ (HR = 0,95 (95 %-KI [0,55; 1,62]), p = 0,8383) ergaben ebenfalls in der Studie ENZAMET keinen statistisch signifikanten Unterschied.



Number at risk

Placebo + ADT	175	120	104	78	55	29	12	3	0	0
Enzalutamide + ADT	194	118	101	66	45	29	10	5	1	0

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,15 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

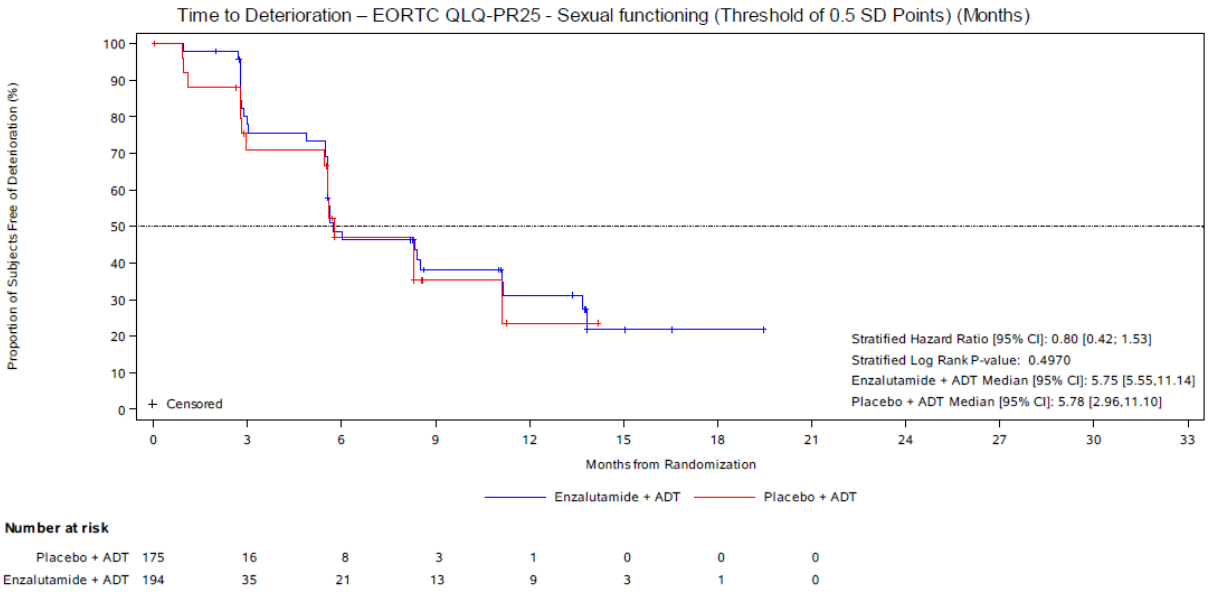


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10,89 Punkte)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

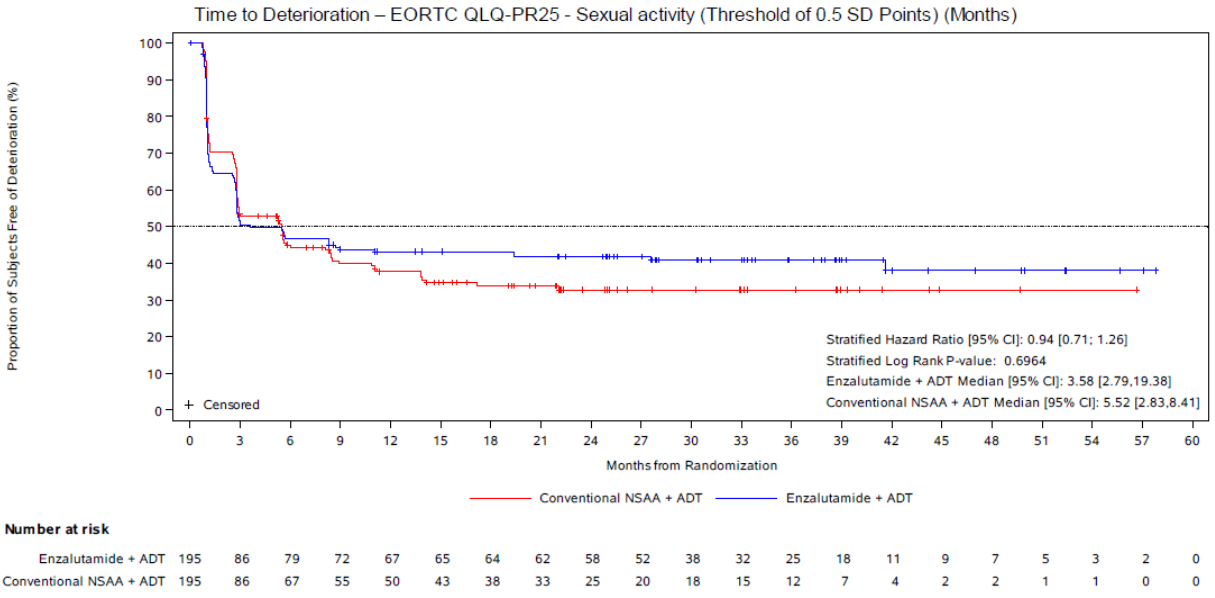
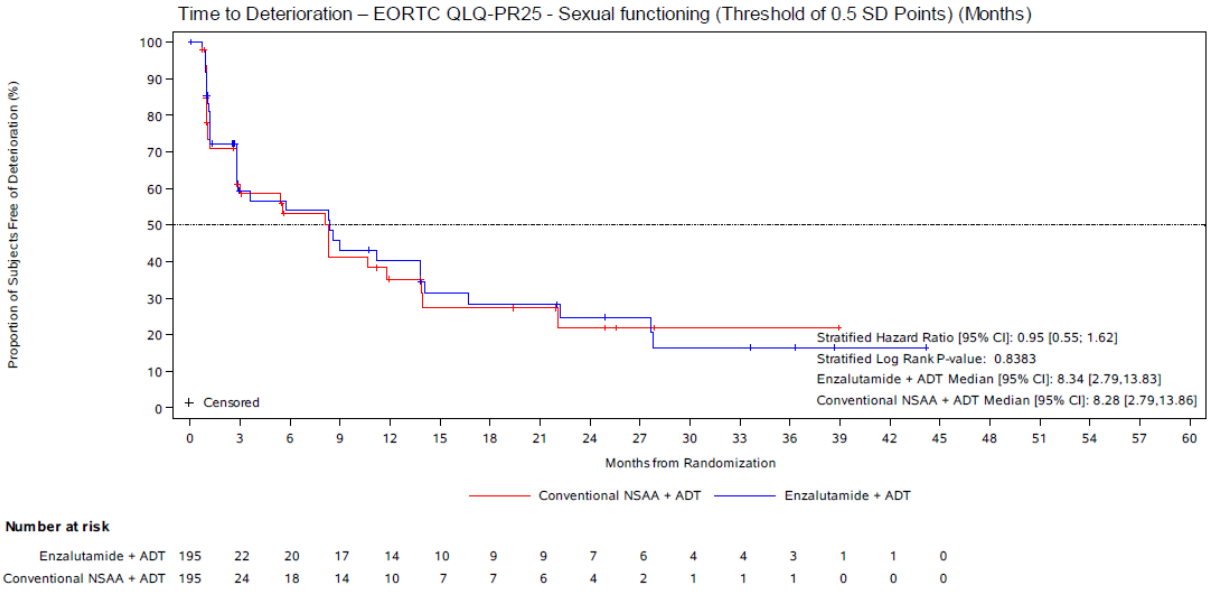


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 12,45 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)



Number at risk

Enzalutamide + ADT	195	22	20	17	14	10	9	9	7	6	4	4	3	1	1	0
Conventional NSAA + ADT	195	24	18	14	10	7	7	6	4	2	1	1	1	0	0	0

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 13,18 Punkte)“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**			**ADT + ggf. NSAA**			**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA**	
	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								
ARCHES	171	22,51 (25,27)	-1,95 (1,61)	161	16,87 (23,50)	-3,66 (1,61)	1,71 [-2,00; 5,41] p = 0,365	0,10 [-0,12; 0,31]
ENZAMET	170	24,71 (25,66)	-18,11 (1,82)	166	25,80 (26,12)	-16,12 (1,88)	-1,98 [-5,27; 1,30] p = 0,236	-0,13 [-0,34; 0,09]
Meta-Analyse							-0,36 [-2,82; 2,10] p = 0,7748 I^2 = 53 %	-0,02 [-0,17; 0,14] I^2 = 55 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion								
ARCHES	46	60,81 (19,25)	-7,87 (4,14)	25	63,33 (22,82)	-5,54 (4,58)	-2,33 [-12,20; 7,54] p = 0,639	-0,11 [-0,60; 0,37]
ENZAMET	48	48,03 (27,43)	-16,41 (4,58)	48	52,66 (27,35)	-12,74 (4,89)	-3,67 [-12,32; 4,99] p = 0,402	-0,17 [-0,57; 0,23]
Meta-Analyse							-3,09 [-9,59; 3,42] p = 0,3525 I^2 = 0 %	-0,15 [-0,45; 0,16] I^2 = 0 %

Quelle: (79, 81, 82, 84)

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; LS-*Mean*: *Least Square Mean;* LS-MD :*Least Square Mean Difference*; 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 ARCHES und ENZAMET bestätigten die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen. In keiner der beiden Dimensionen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

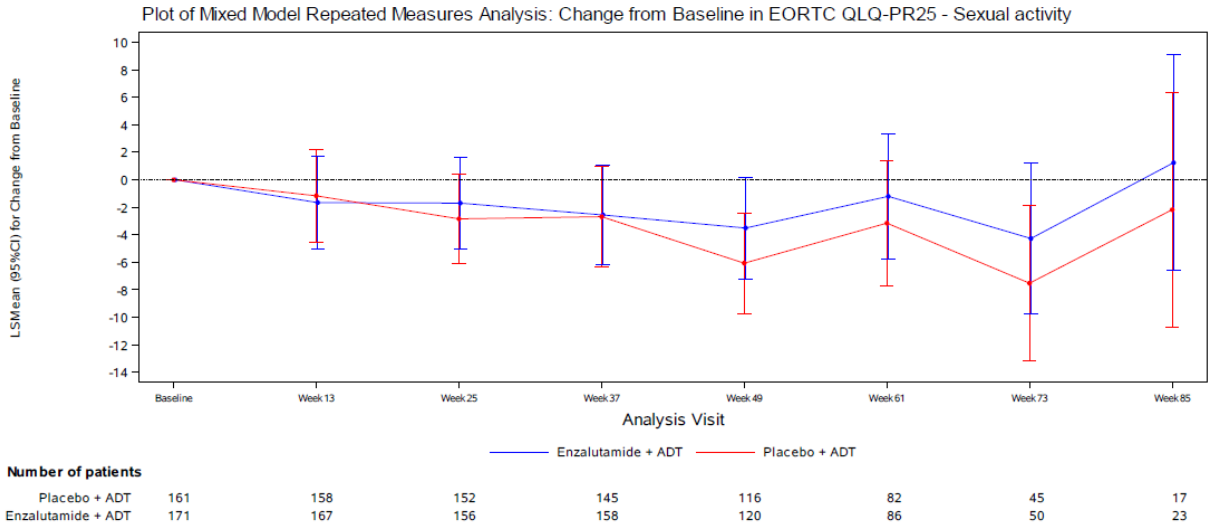


Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

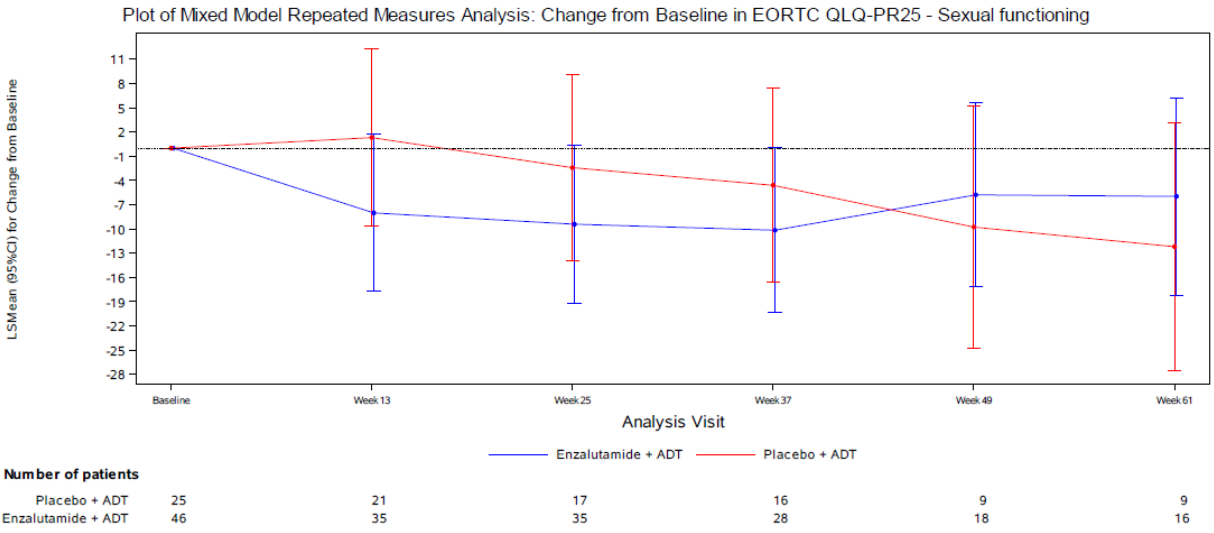


Abbildung 149: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

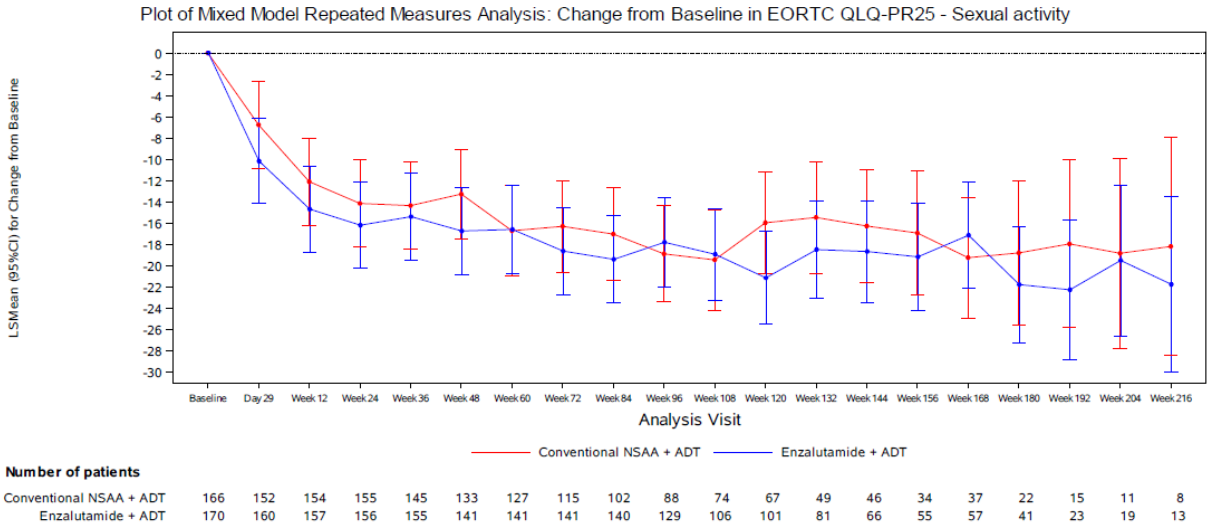


Abbildung 150: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

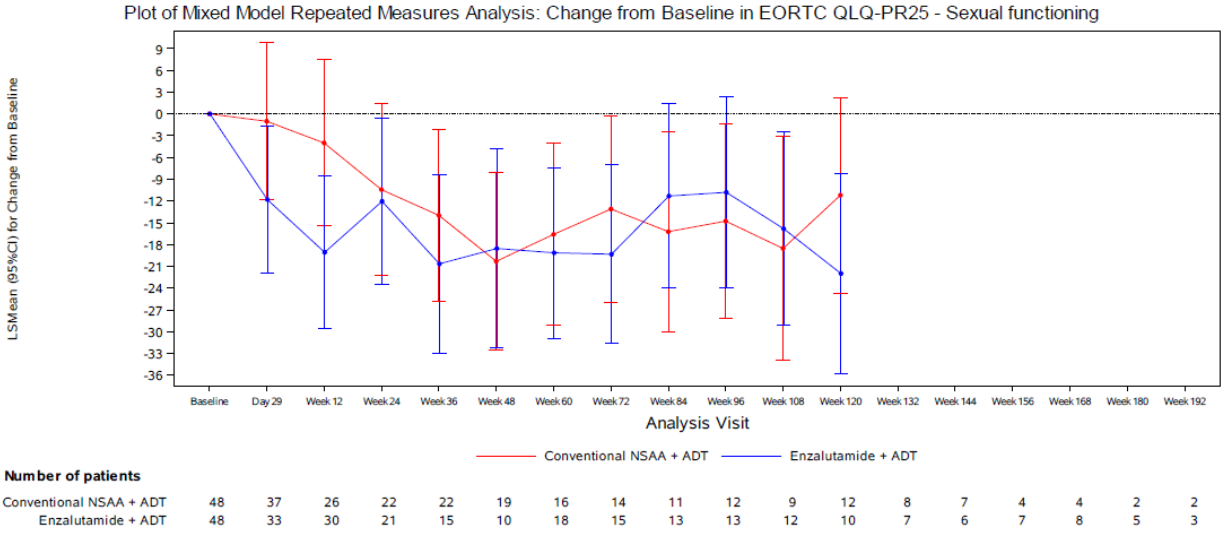


Abbildung 151: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

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.

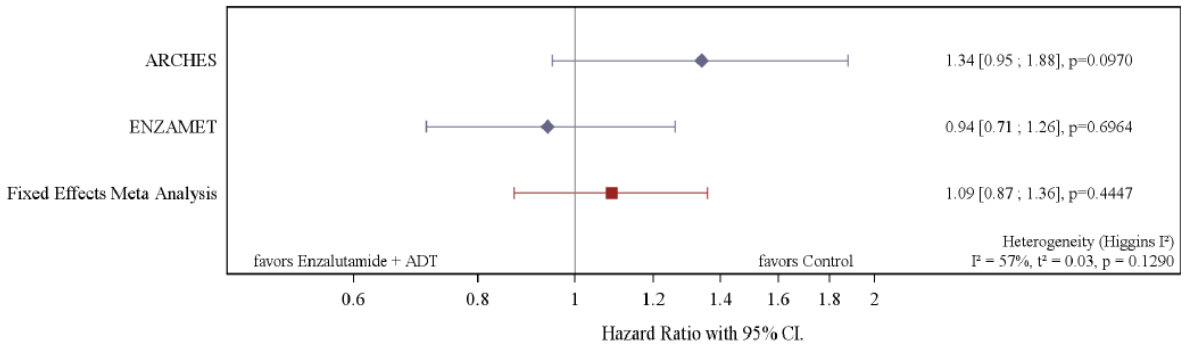


Abbildung 152: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ (*Time-to-Event*-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

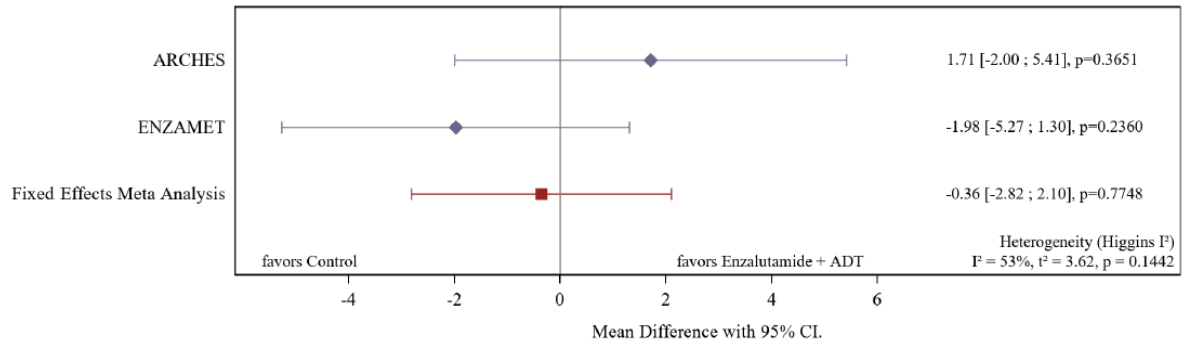


Abbildung 153: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ (MMRM-Modell)
Quelle: entnommen aus (85)

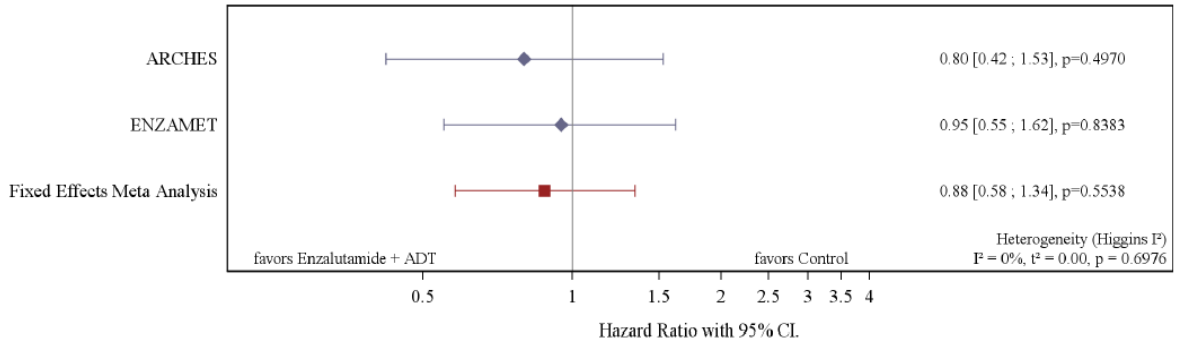


Abbildung 154: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ (*Time-to-Event*-Analyse)
Quelle: entnommen aus (85)

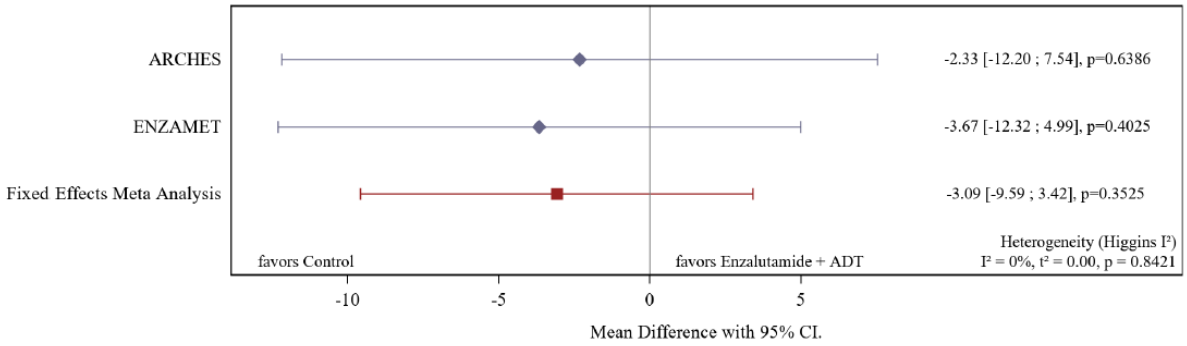


Abbildung 155: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ (MMRM-Modell)
Quelle: entnommen aus (85)

Im Rahmen der meta-analytischen Betrachtung der Studie ARCHES und Studie ENZAMET zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 ergab sich bei fehlender bzw. mittelmäßiger Heterogenität in keiner der Dimensionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Ableitung zum Zusatznutzen wird das jeweilige Ergebnis der Meta-Analyse herangezogen.

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 4-106: 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 UE mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht.
	
	Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein UE, 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 UE 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). UE mit sowohl fehlendem Start- als auch Enddatum und UE 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* UE wurde nach Behandlungsarmen und insgesamt berichtet.
	
	Die Schwere aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Alle UE 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.
	
	Neben der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE wird zusätzlich eine progressionsbereinigte Analyse dargestellt. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung wurde die folgende SOC und die folgenden PTs einer Krankheitsprogression zugeordnet:
	• Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)
	  ○ Lymphangiosis carcinomatosa (PT)
	  ○ bösartige Neubildung (PT)
	  ○ Knochenmetastasen (PT)
	  ○ Metastasen im Zentralnervensystem (PT)
	  ○ Metastasen des Beckens (PT)
	  ○ Wirbelsäulenmetastasen (PT)
	  ○ Hodenmetastasen (PT)
	  ○ Bauchfellmetastasen (PT)
	  ○ Lungenmetastasen (PT)
	  ○ Lebermetastasen (PT)
	  ○ Metastasenschmerz (PT)

Studie	Operationalisierung
	○ Prostatametastasen (PT) ○ Neubildung der Prostata (PT) ○ Prostatakarzinom (PT) ○ Prostatakarzinom mit Metastasen (PT) ○ Prostatakarzinom Rezidiv (PT) ○ Prostatakarzinom Stadium I (PT) ○ Prostatakarzinom Stadium II (PT) ○ Prostatakarzinom Stadium III (PT) ○ Prostatakarzinom Stadium IV (PT) ○ Prostataadenom (PT) ○ Tumor-bedingtes Fieber (PT) ○ Tumorschmerz (PT) ○ Tumorthrombose (PT) 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 sowie eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast 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	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. UE 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 UE, 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 UE wurden klassifiziert und zusammengefasst sowie deren Schweregrad vom Prüfarzt gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.03

Studie	Operationalisierung
	bewertet. Alle UEs wurden unter Verwendung von MedDRA v21.0 kodiert. Für schwerwiegende UE wurden detaillierte Informationen (z. B. Start- und Endzeitpunkt, Schweregrad, kausale Beziehung zur Prüfmedikation, usw.) gesammelt. Bei nicht schwerwiegenden UE 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 wird zusätzlich eine progressionsbereinigte Analyse dargestellt. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung wurde die folgende SOC und die folgenden PTs einer Krankheitsprogression zugeordnet: • Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) o Lymphangiosis carcinomatosa (PT) o bösartige Neubildung (PT) o Knochenmetastasen (PT) o Metastasen im Zentralnervensystem (PT) o Metastasen 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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (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).

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; m*Safety*: *Modified Safety* 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 4-107: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 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 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. (1)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der modifizierten *Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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).

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.

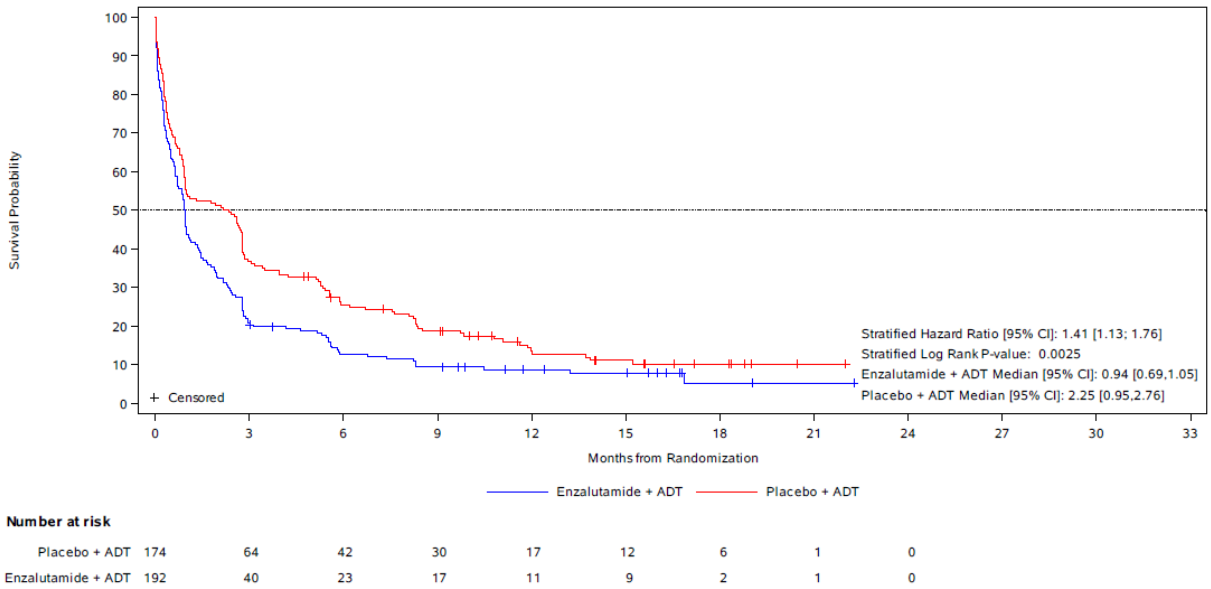
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

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	176/192 (91,7)	0,94 [0,69; 1,05]	151/174 (86,8)	2,25 [0,95; 2,76]	1,41 [1,13; 1,76] p = 0,0025
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ARCHES	175/192 (91,1)	0,94 [0,69; 1,05]	151/174 (86,8)	2,25 [0,95; 2,76]	1,40 [1,12; 1,75] p = 0,0030

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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 91,7 % (176/192) in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe sowie 86,8 % (151/174) in der Kontrollgruppe ein UE. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 0,94 Monate (95 %-KI [0,69; 1,05]) unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT und 2,25 Monate (95 %-KI [0,95; 2,76]) in der Placebo + ADT-Gruppe. Bei einer *Hazard Ratio* von 1,41 (95 %-KI [1,13; 1,76], p = 0,0025) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT zwischen den Behandlungsarmen. Da der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" sowohl Laborparameter als auch weitere nicht patientenrelevante Ereignisse umfasst, wird dieser nur ergänzend dargestellt.

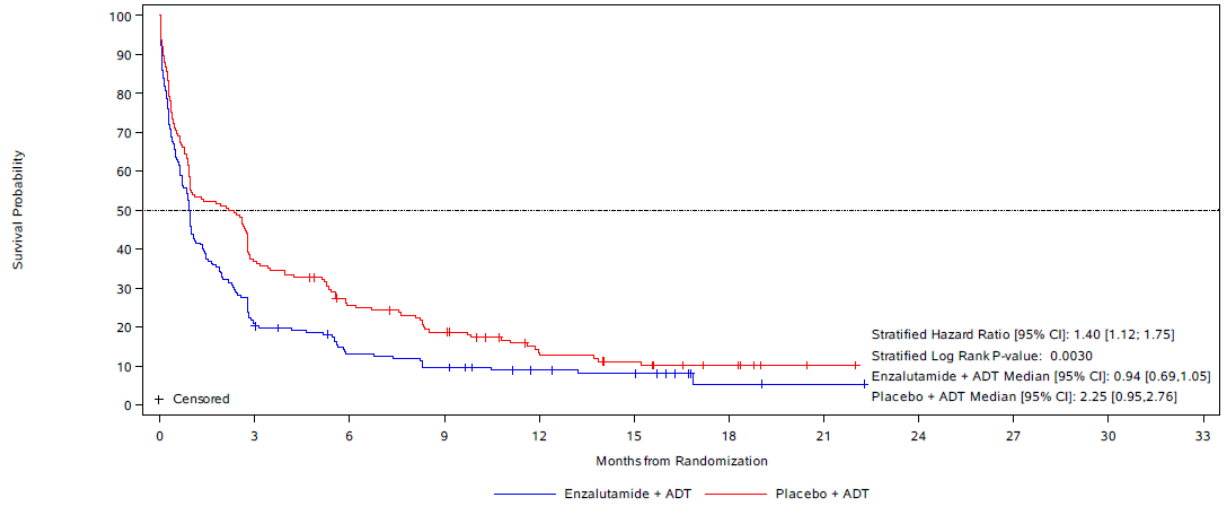
Auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR = 1,40 (95 %-KI [1,12; 1,75]), p = 0,0030). Insgesamt konnten nur zwei Ereignisse (Enzalutamid + ADT) bzw. kein Ereignis (Placebo + ADT) einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.



Number at risk

Placebo + ADT	174	64	42	30	17	12	6	1	0
Enzalutamide + ADT	192	40	23	17	11	9	2	1	0

Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)



Number at risk

Placebo + ADT	174	64	42	30	17	12	6	1	0
Enzalutamide + ADT	192	40	23	17	11	9	2	1	0

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	200 (7.965)	1.580,89 (1.462,1)	190 (5.293)	1.251,05 (1.197,6)	1,26 [1,06; 1,51] p = 0,0093
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	200 (7.915)	1.572,55 (1.452,9)	190 (5.262)	1.243,16 (1.190,6)	1,26 [1,06; 1,51] p = 0,0094

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 200 von 203 Patienten (98,5 %) im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm ein UE auf. In der NSAA + ADT-Gruppe war der Anteil mit 95,0 % (190/200 Patienten) nur geringfügig niedriger. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Adjustierung ergab sich auf Basis der Anzahl an aufgetretenen UE in Bezug auf die Expositionszeit in Patientenjahren ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT (IRR = 1,26 (95 %-KI [1,06; 1,51]), p = 0,0093). Dieser Unterschied bestätigte sich gleichzeitig im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse.

Zusammenfassende Bewertung der Studie ARCHES und ENZAMET

Sowohl in der Studie ARCHES nach einer medianen Behandlungsdauer von 13,5 Monaten als auch in der Studie ENZAMET nach einer medianen Behandlungsdauer von 29,2 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

Da die übergeordneten unerwünschten Ereignisse jedoch eine Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse beinhalten, werden diese lediglich ergänzend dargestellt und nicht in die Ableitung zum Zusatznutzen einbezogen.

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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgt ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

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 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE 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’*) • Sonstige 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’*) • Fraktur (*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)’*) Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve differenziert nach Schweregrad (Gesamt, nicht schwere Ereignisse [CTCAE Grad < 3], schwere Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	[CTCAE Grad ≥ 3], schwerwiegende Ereignisse) auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben sowie eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der UE, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
ENZAMET	UE 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'*) • Sonstige 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'*) • Fraktur (*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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (m*Safety*-Population). Zusätzlich wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenso als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der UE, 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; m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-111: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 von besonderem Interesse“ 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 von besonderem Interesse“ 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. (1)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 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 „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit niedrig 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.

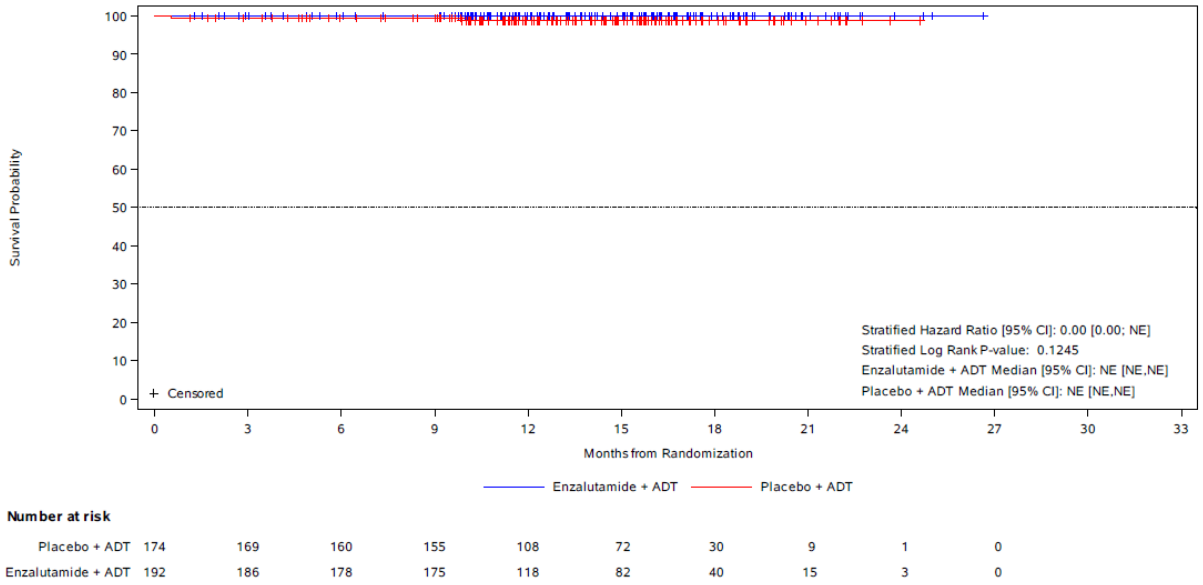
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Konvulsionen					
ARCHES – Gesamt	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245
nicht schwer	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

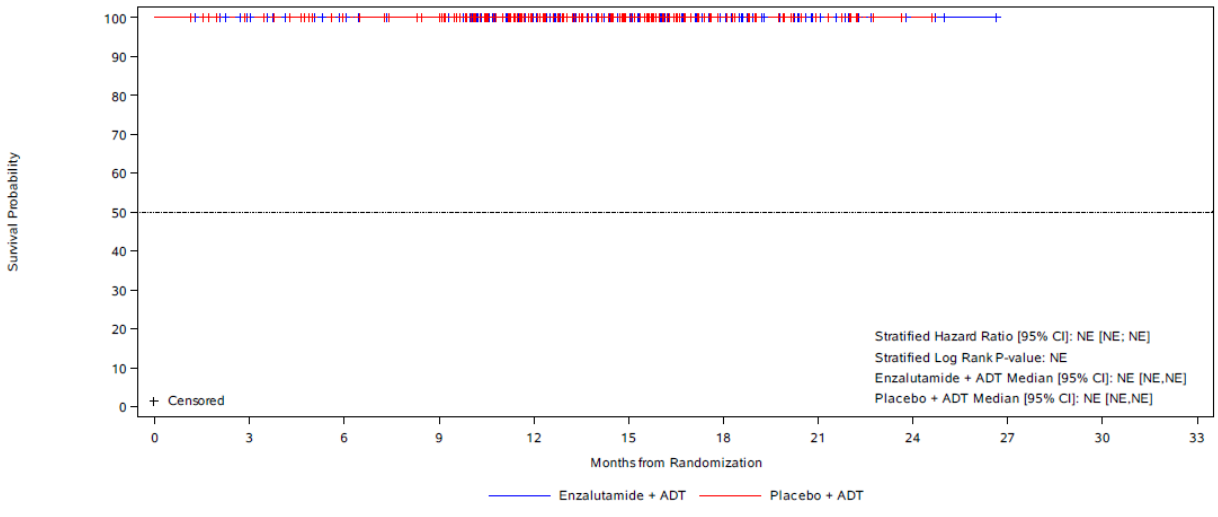
Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Konvulsion traten in der Studie ARCHES insgesamt jeweils kein Ereignis in der Enzalutamid + ADT-Gruppe und zwei Ereignisse in der Placebo + ADT-Gruppe auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde folglich in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl auf aggregierter Ebene (HR = 0,00 (95 %-KI [0,00; n. e.]), p = 0,1245) sowie bei Differenzierung nach Schweregrad statistisch nicht signifikant.



Number at risk

Placebo + ADT	174	169	160	155	108	72	30	9	1	0
Enzalutamide + ADT	192	186	178	175	118	82	40	15	3	0

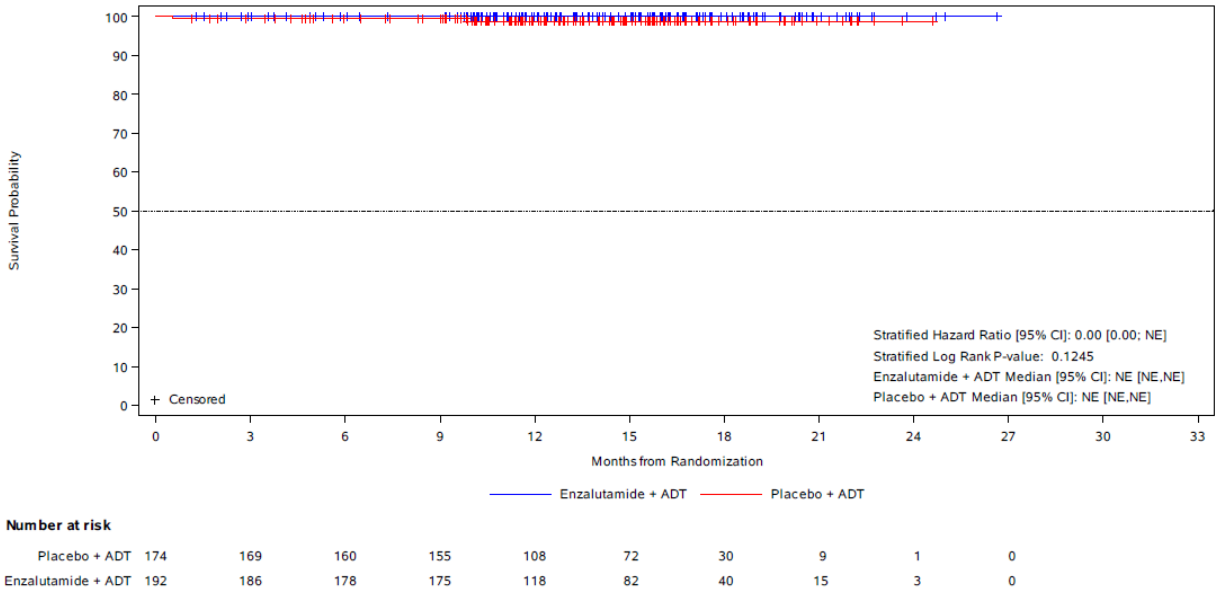
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)



Number at risk

Placebo + ADT	174	169	160	155	108	72	30	9	1	0
Enzalutamide + ADT	192	186	178	175	118	82	40	15	3	0

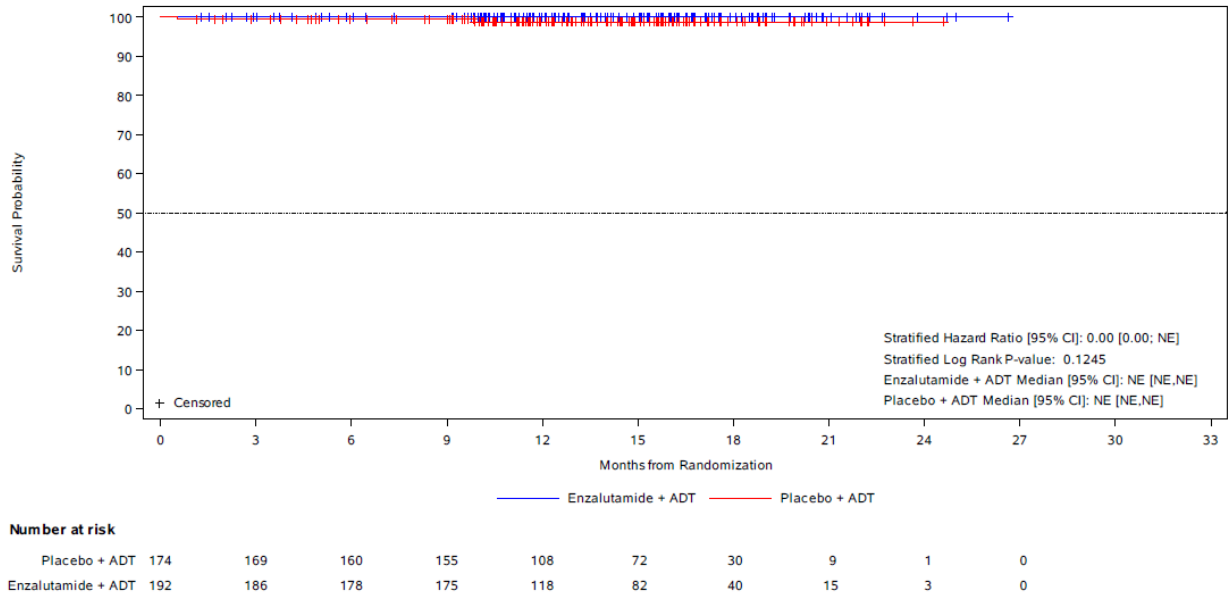
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)



Number at risk

Placebo + ADT	174	169	160	155	108	72	30	9	1	0
Enzalutamide + ADT	192	186	178	175	118	82	40	15	3	0

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)



Number at risk

Placebo + ADT	174	169	160	155	108	72	30	9	1	0
Enzalutamide + ADT	192	186	178	175	118	82	40	15	3	0

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

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

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	3 (5)	n. b. (0,9)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
nicht schwer	3 (4)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
schwer	1 (1)	n. b. (0,2)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.
schwer-wiegend	3 (4)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Innerhalb der Studie ENZAMET konnten insgesamt nur fünf Ereignisse einer Konvulsion beobachtet werden. Diese Ereignisse traten alle in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe auf und konnten drei Patienten zugeordnet werden (3/200 Patienten; 1,5 %). Auf Basis der geringen Ereigniszahlen war die Durchführung der Expositionszeit-adjustierten Analyse nicht möglich.

Tabelle 4-114: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen					
ENZAMET	3/203 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/200 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,1176

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

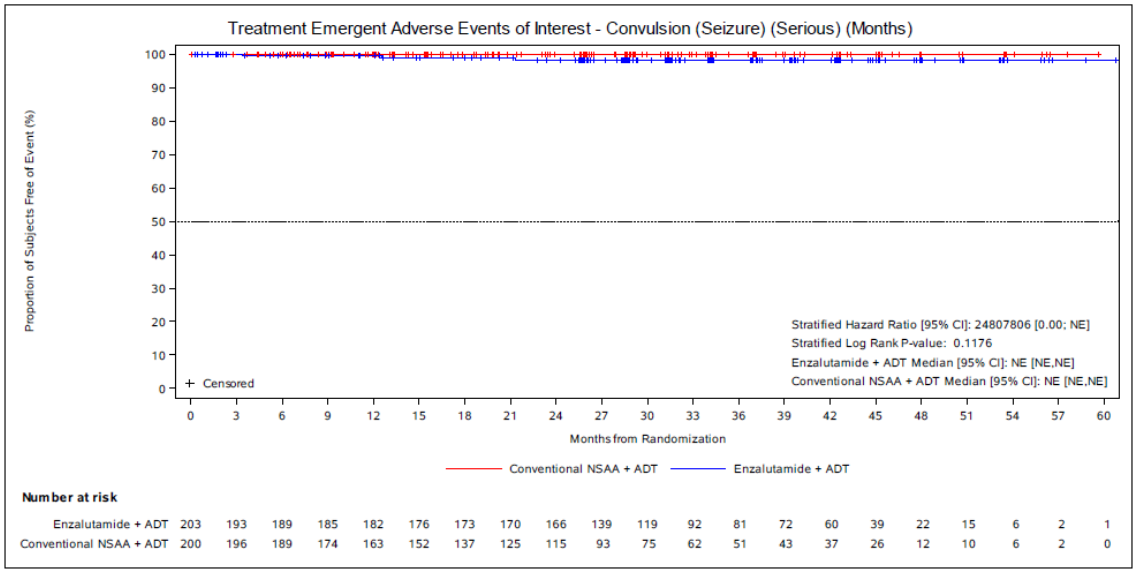


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu den Konvulsionen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Insgesamt kann weder in der Studie ARCHES noch in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA hinsichtlich des Auftretens von Konvulsionen auf Basis der durchgeführten Analysen beobachtet werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Hypertonie					
ARCHES – Gesamt	18/192 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/174 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,61; 2,56] p = 0,5375
nicht schwer	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/174 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,49; 3,98] p = 0,5227
schwer	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,42; 3,05] p = 0,8012
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Hypertonie wies ein geringfügig höherer Anteil an Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (9,4 %) eine Hypertonie auf als in der Placebo + ADT-Gruppe (7,5 %). Mit einer *Hazard Ratio* von 1,25 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (95 %-KI [0,61; 2,56], p = 0,5375).

Auch bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Der überwiegende Anteil an Ereignissen war von schwerer Ausprägung (4,7 % [Enzalutamid + ADT] vs. 4,0 % [Placebo + ADT]).

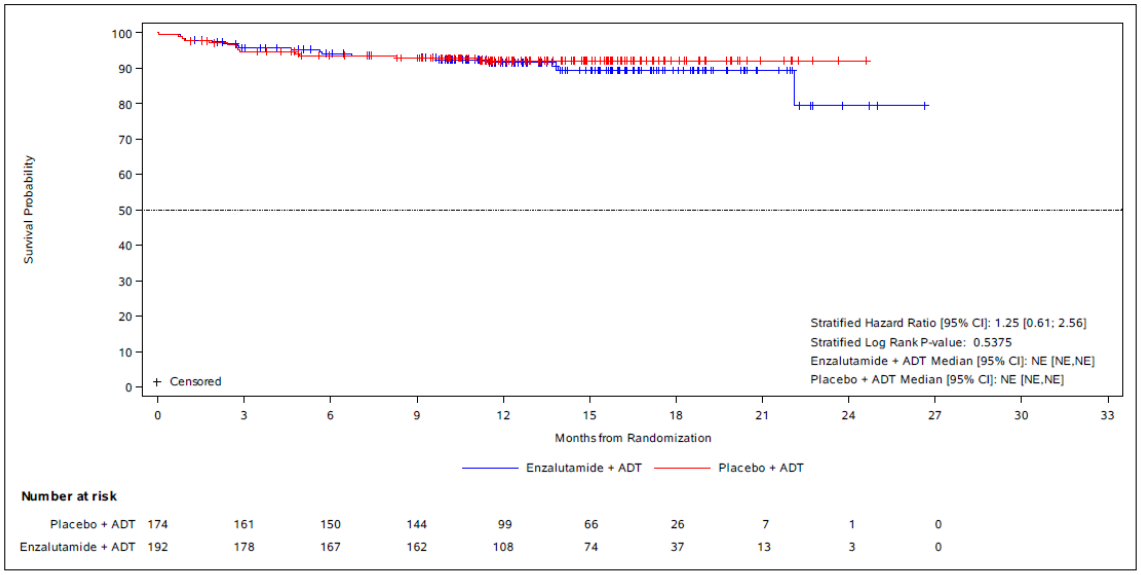


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

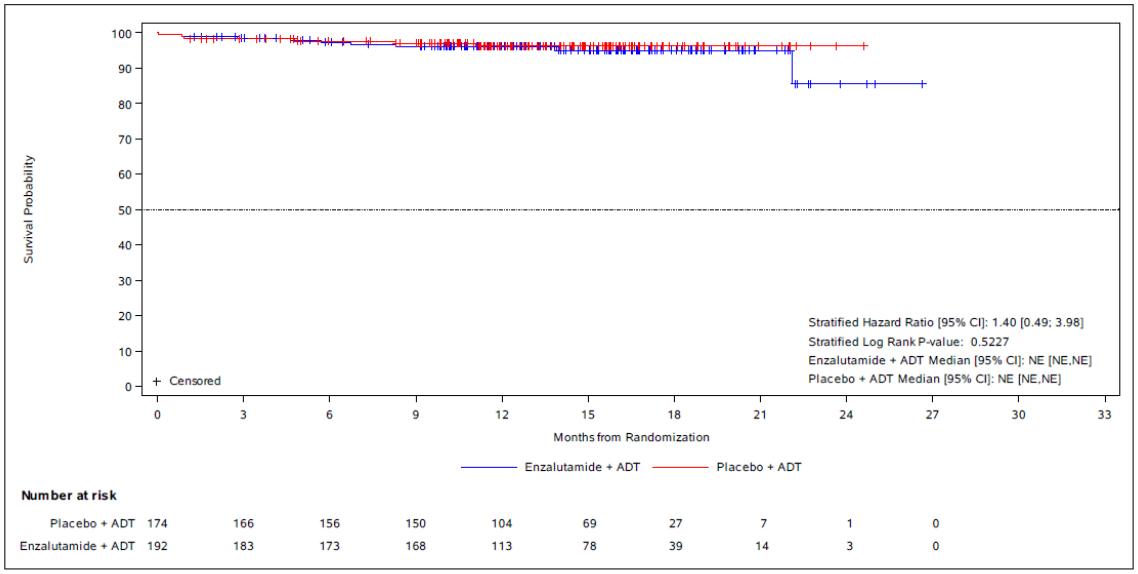


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

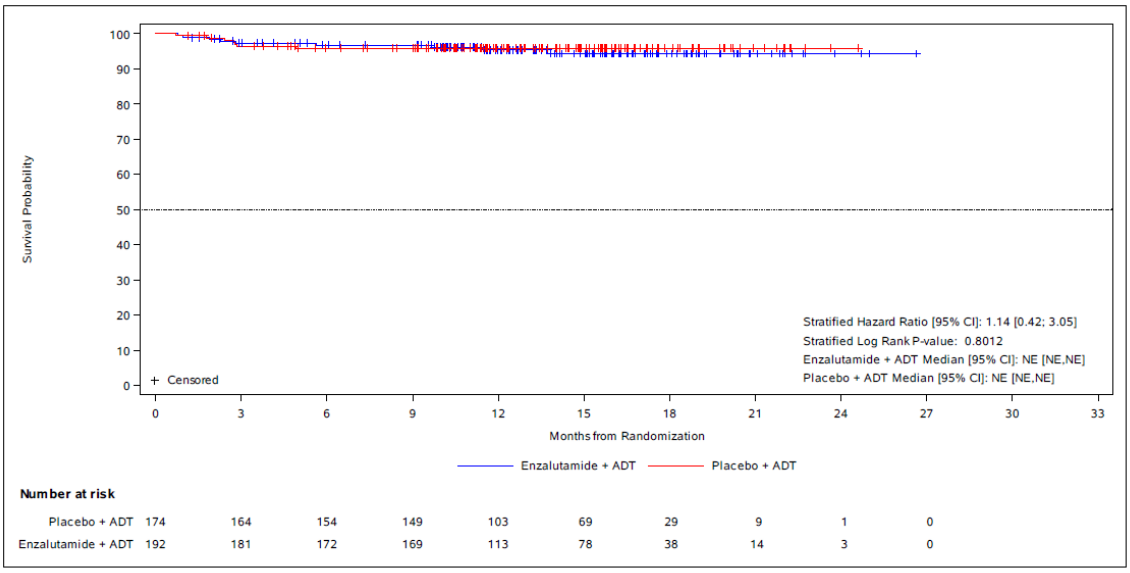


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

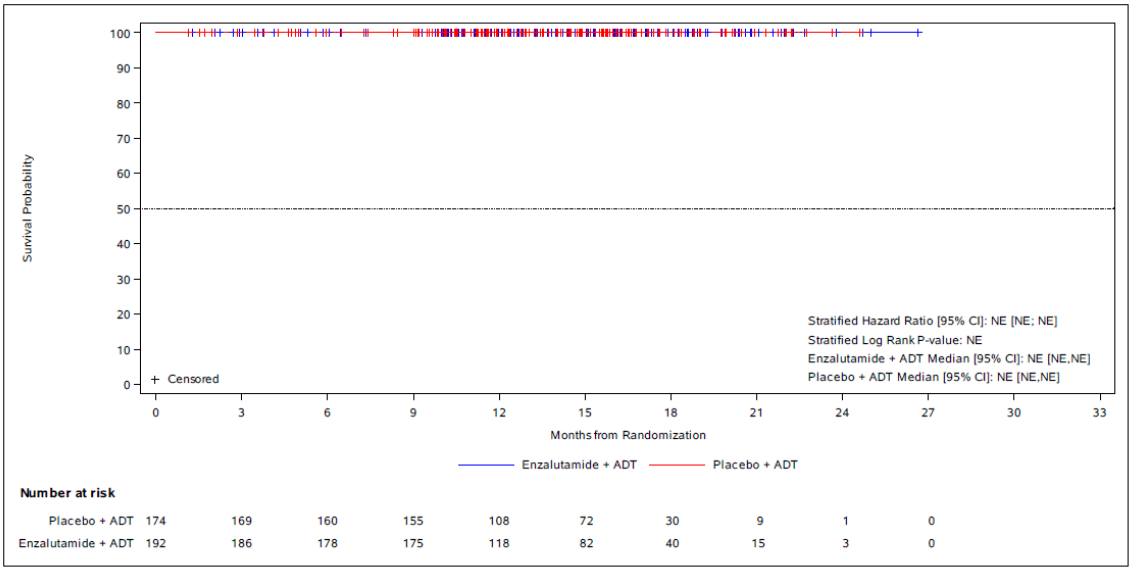


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	51 (224)	43,32 (41,1)	35 (142)	36,12 (32,1)	1,20 [0,64; 2,25] p = 0,5694
nicht schwer	46 (176)	32,77 (32,3)	29 (100)	22,79 (22,6)	1,44 [0,76; 2,73] p = 0,2657
schwer	18 (48)	10,32 (8,8)	12 (42)	13,47 (9,5)	0,77 [0,25; 2,36] p = 0,6423
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindesten einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 (25,1 %) eine Hypertonie auf als in der NSAA + ADT-Gruppe (17,5 %). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse konnte insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (IRR = 1,20 (95 %-KI [0,64; 2,25]), p = 0,5694). Ebenso zeigte sich auch für die nicht schweren (IRR = 1,44 (95 %-KI [0,76; 2,73]), p = 0,2657) und schweren Ereignisse einer Hypertonie (IRR = 0,77 (95 %-KI [0,25; 2,36]), p = 0,6423) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-117: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie					
ENZAMET	0/203 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2421

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

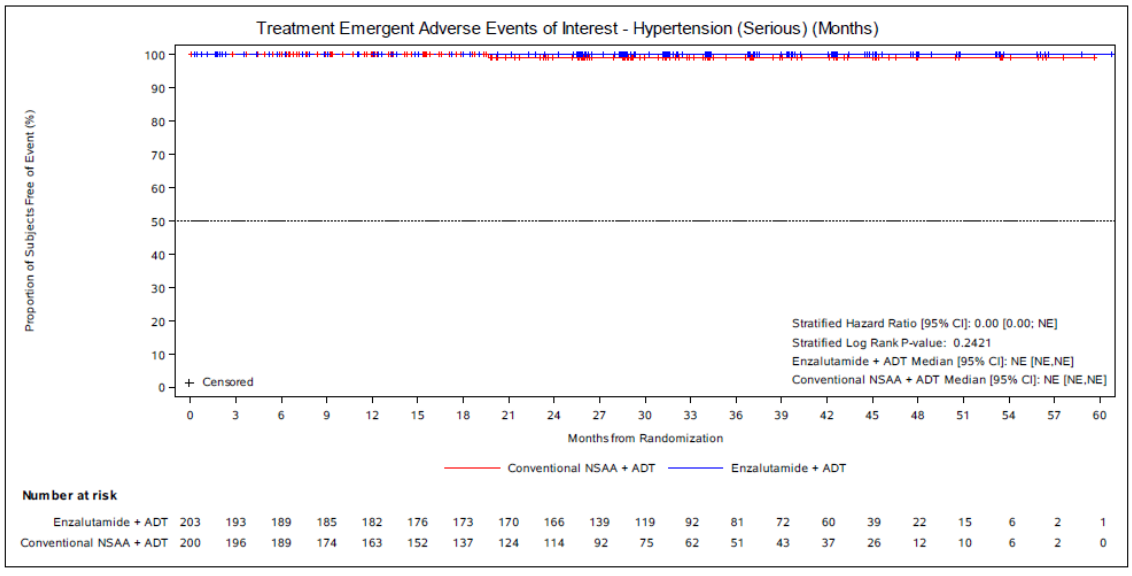


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypertonie“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu den Hypertonien in den Studien ARCHES und ENZAMET

Bei adäquater Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern innerhalb der beiden Studien ARCHES und ENZAMET sind für den Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens an Hypertonien zu beobachten. Dies gilt ebenso für die differenzierte Betrachtung der einzelnen Schweregrade.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl					
ARCHES – Gesamt	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,07; 17,45] p = 0,9601
nicht schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,07; 17,45] p = 0,9601
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In der Studie ARCHES traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes in jedem der Behandlungsarme lediglich bei einem Patienten eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf. Es ergab sich weder für die gesamt aufgetretenen UE von besonderem Interesse einer Neutrophilenzahl, noch für die jeweilige Betrachtung nach Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

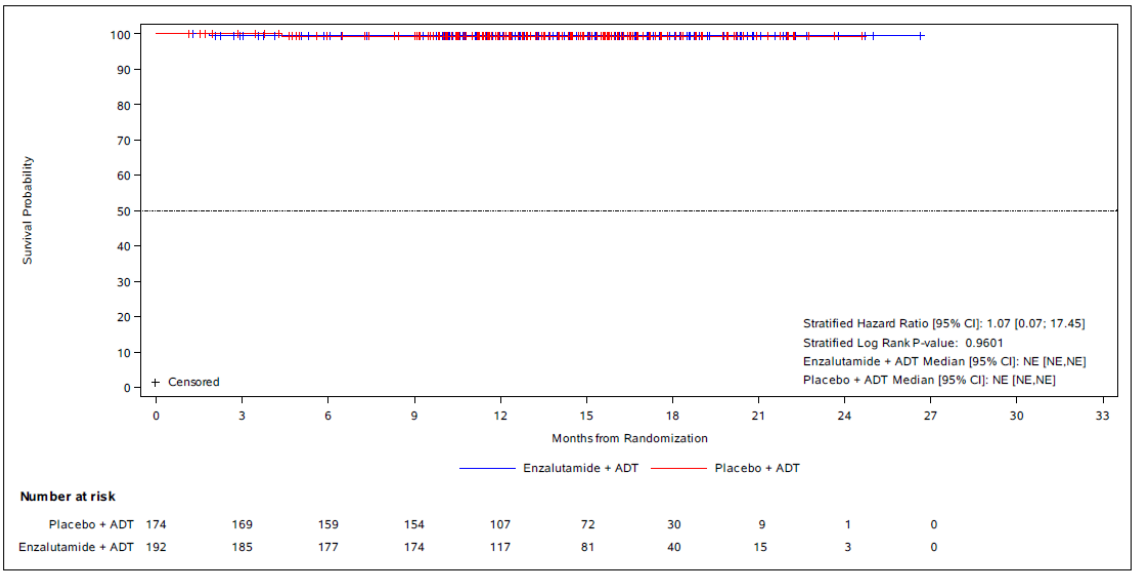


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

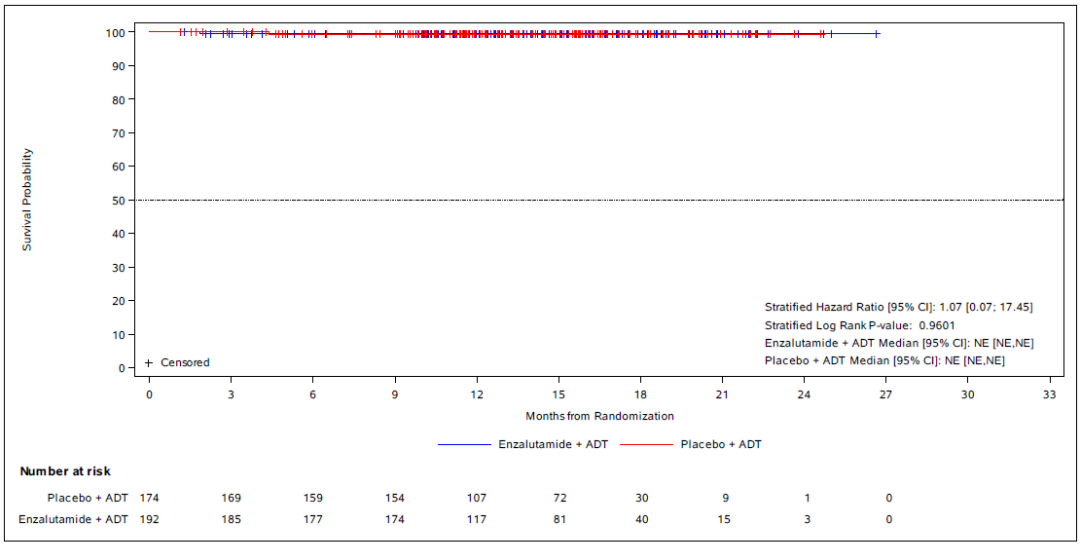


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

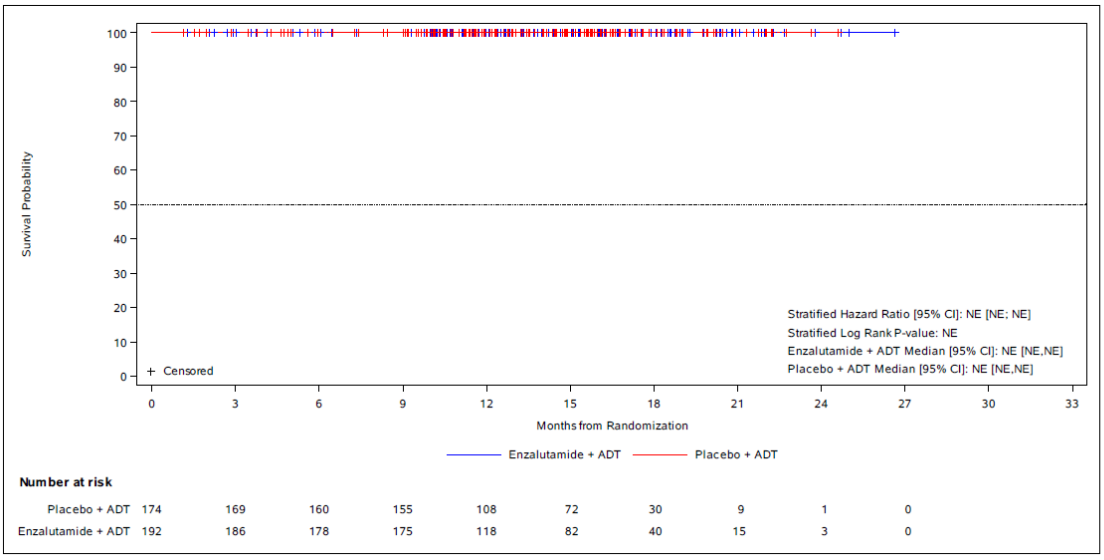


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

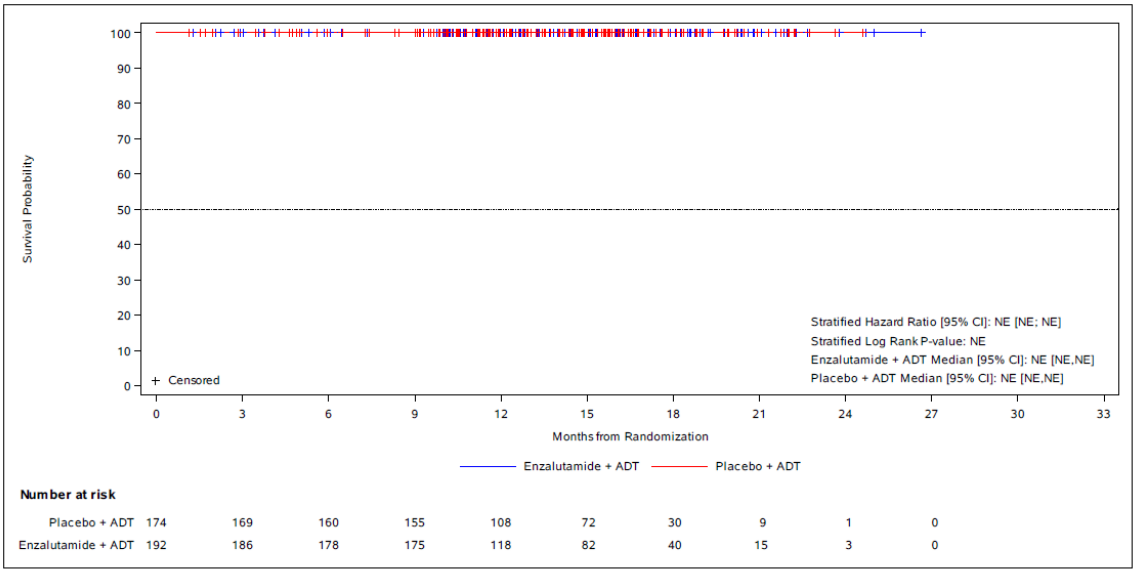


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-119: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	7 (13)	2,27 (2,4)	3 (4)	0,96 (0,9)	2,37 [0,49; 11,49] p = 0,2847
nicht schwer	7 (13)	2,27 (2,4)	2 (3)	0,65 (0,7)	3,49 [0,64; 18,90] p = 0,1468
schwer	0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Insgesamt konnte in der Studie ENZAMET bei nur wenigen Patienten ein Ereignis einer Abnahme der Neutrophilenzahl (3,4 % [Enzalutamid + ADT] vs. 1,5 % [NSAA + ADT]) beobachtet werden. In der Expositionszeit-adjustierten Analyse konnte insgesamt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dies trifft vor allem für die Gesamtanzahl an Abnahmen der Neutrophilenzahl (IRR = 2,37 (95 %-KI [0,49; 11,49]), p = 0,2847) sowie für die nicht schweren Ereignisse einer Abnahme der Neutrophilenzahl (IRR = 3,49 (95 %-KI [0,64; 18,90]), p = 0,1468) zu. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Fälle einer Abnahme der Neutrophilenzahl konnte keine Expositionszeit-adjustierte Analyse aufgrund der geringen Ereignisrate berechnet werden.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Abnahme der Neutrophilenzahl aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Schlussfolgerung zur Abnahme der Neutrophilenzahl in den Studien ARCHES und ENZAMET

Insgesamt traten nur wenige Ereignisse einer Abnahme der Neutrophilenzahl in beiden Studien sowie in beiden Behandlungsarmen auf. Weder in der Studie ARCHES noch in der Studie ENZAMET ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die jeweilige Auswertung zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen					
ARCHES	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,60; 6,29] p = 0,2627
nicht schwer	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,60; 6,29] p = 0,2627
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.] p = 0,3553
schwer-wiegend	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,05; 12,74] p = 0,8713

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In der Studie ARCHES traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT bei 4,7 % der Patienten und im Placebo + ADT-Arm bei 2,3 % der Patienten eine kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörungen auf. Es ergab sich weder für die Gesamtanzahl an Ereignissen noch für die jeweilige Betrachtung nach Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

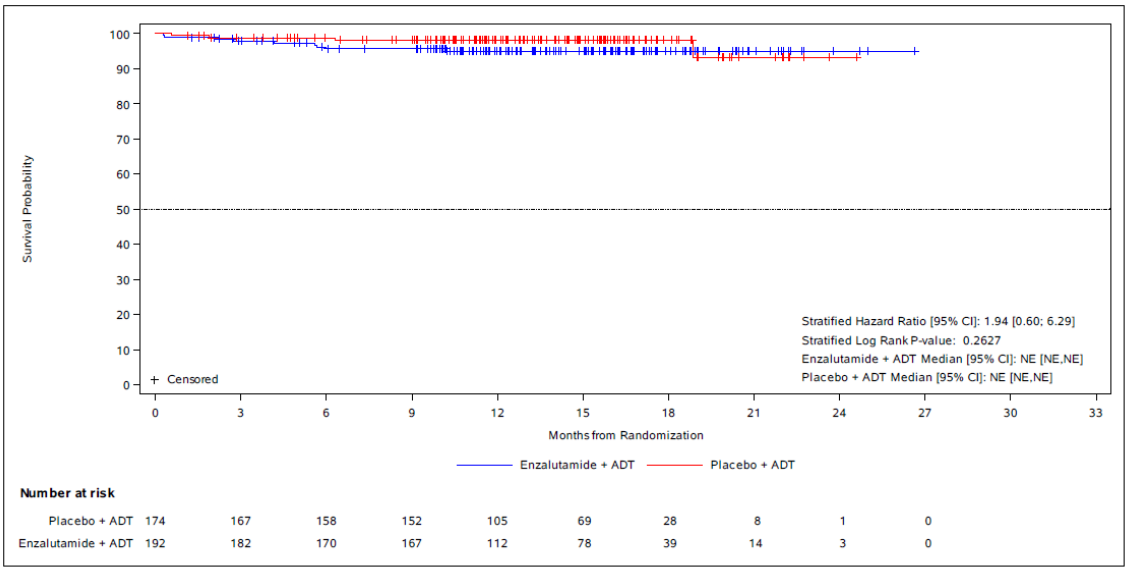


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

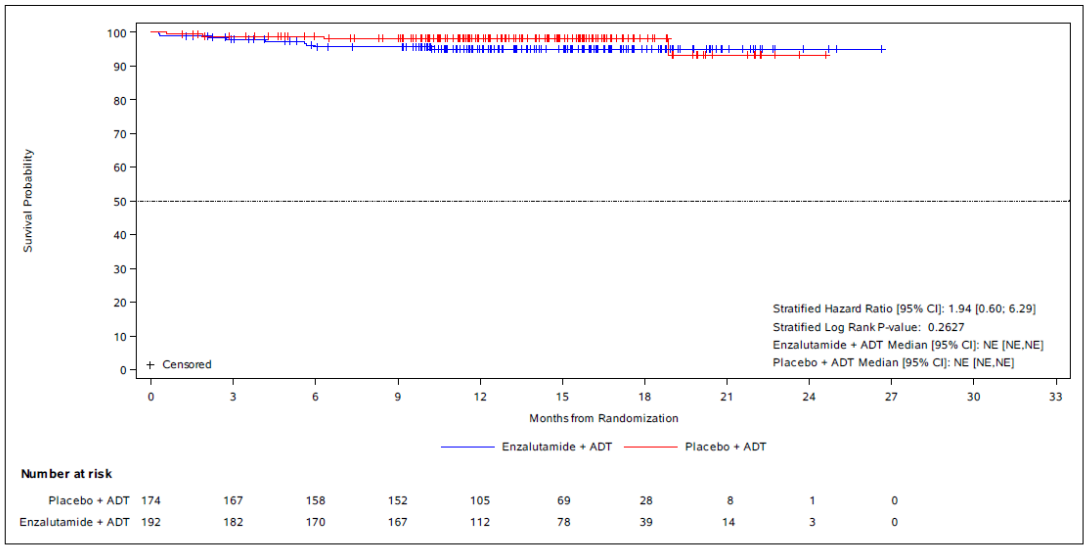


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

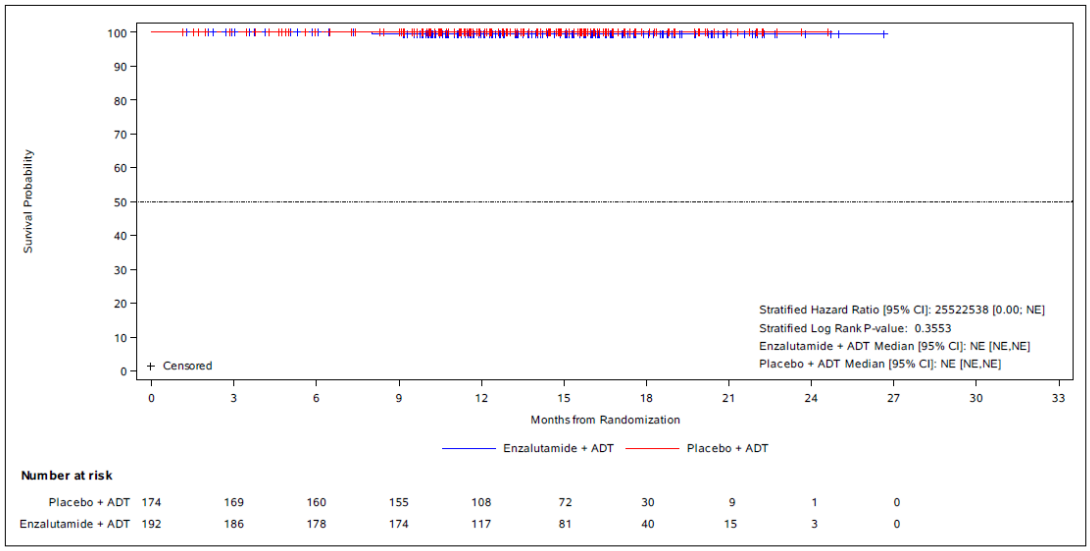


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

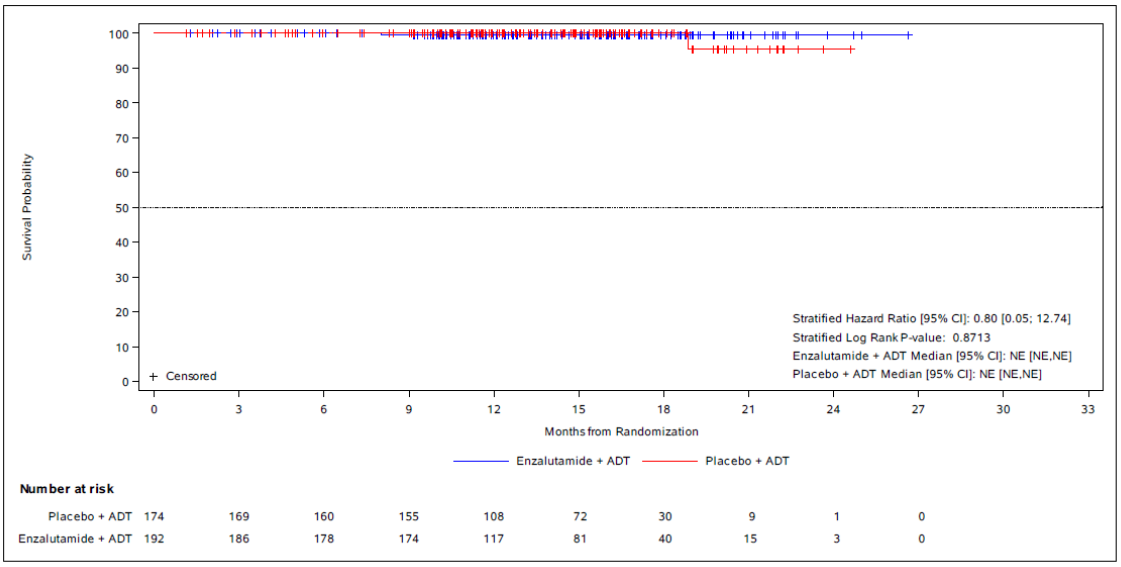


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-121: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	38 (148)	33,09 (27,2)	8 (46)	9,48 (10,4)	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061
nicht schwer	38 (148)	33,09 (27,2)	8 (46)	9,48 (10,4)	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 18,7 % (38/203) der Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm bzw. bei 4,0 % (8/200) der Patienten im NSAA + ADT-Arm auf. Der Unterschied war für die Gesamtzahl an Ereignisse und nicht schweren Fälle im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid + ADT (IRR = 3,49 (95 %-KI [1,43; 8,50]), p = 0,0061).

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer kognitiven Beeinträchtigung oder Gedächtnisstörung aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Schlussfolgerung zur Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse einer kognitiven Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung ergaben sich lediglich bei längerer Beobachtungsdauer in der Studie ENZAMET statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese waren jedoch alle von nicht schwerer Ausprägung. In Bezug auf schwere bzw. schwerwiegende kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen konnten in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das gelegentliche Auftreten von kognitiven Störungen unter der Behandlung mit Enzalutamid gehört zu den bekannten Nebenwirkungen und ist Bestandteil der gültigen Fachinformation. (3)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung					
ARCHES	4/192 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,32; 9,47] p = 0,5198
nicht schwer	4/192 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.] p = 0,0616
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,04; 4,68] p = 0,4701
schwer-wiegend	2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,12; 5,97] p = 0,8623

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – ischämische Herzerkrankung in der Studie ARCHES ergab sich für keine der Auswertungen zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

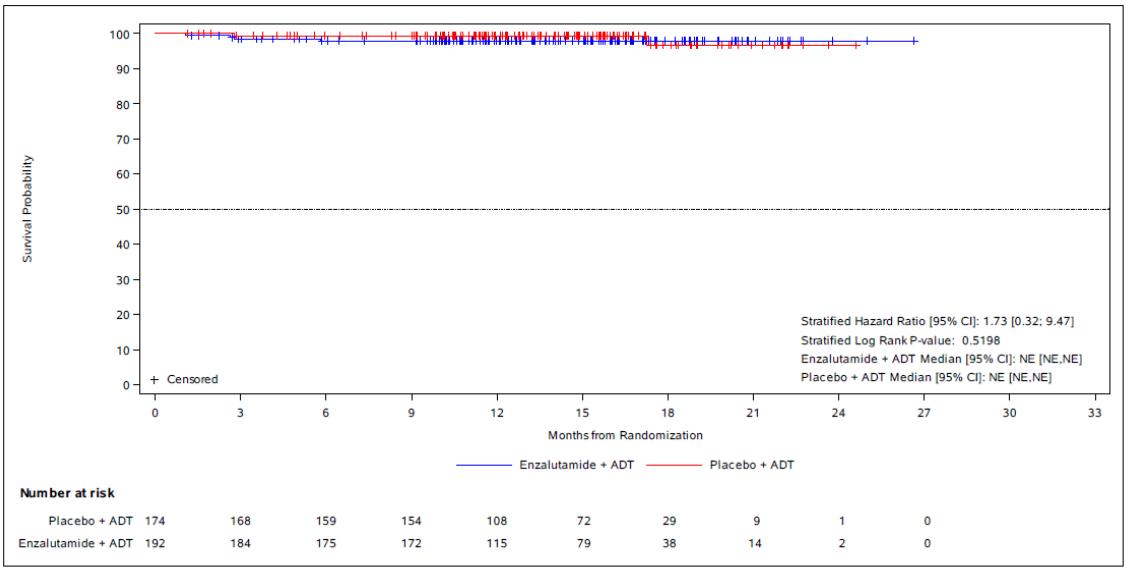


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

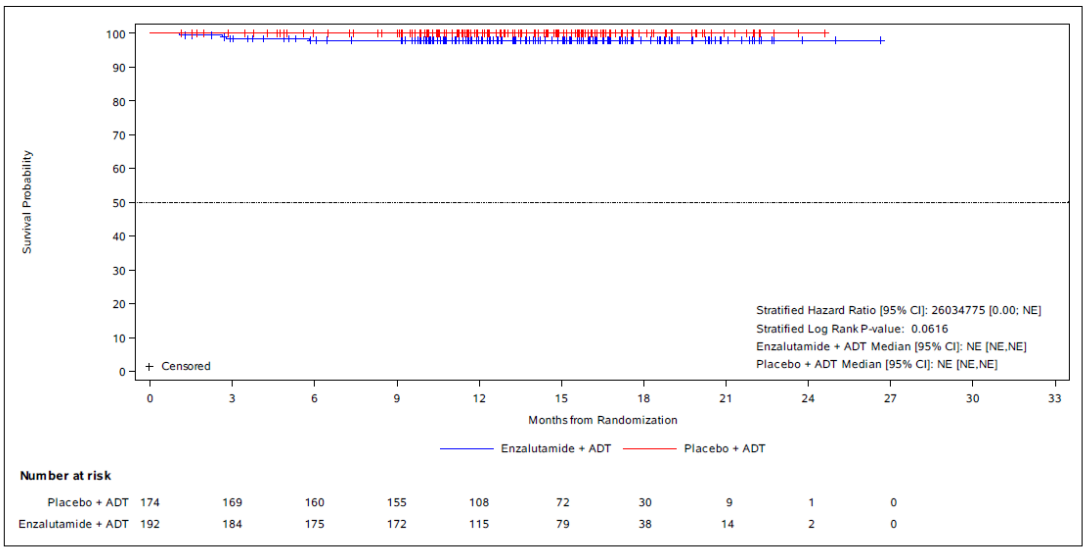


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

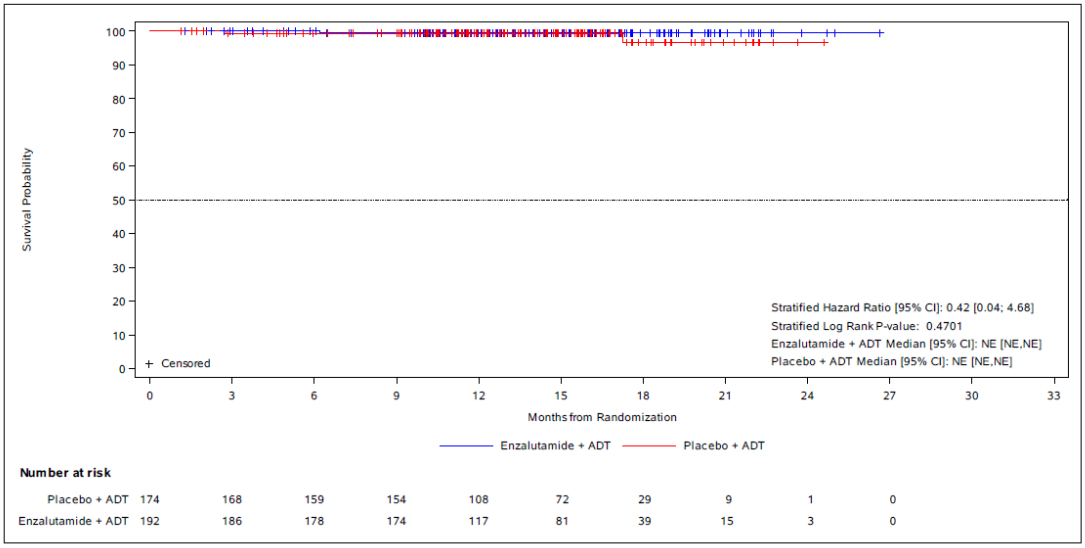


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

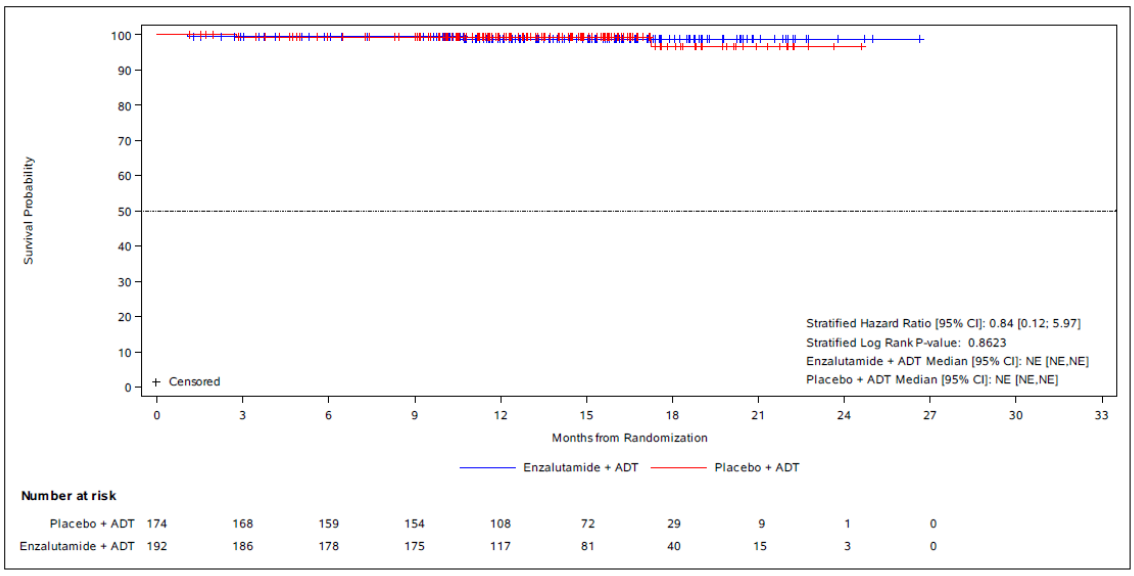


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-123: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	9 (16)	3,26 (2,9)	7 (9)	2,10 (2,0)	1,55 [0,45; 5,32] p = 0,4859
nicht schwer	4 (9)	1,75 (1,7)	6 (7)	1,64 (1,6)	1,06 [0,23; 4,98] p = 0,9365
schwer	6 (7)	1,28 (1,3)	2 (2)	0,45 (0,5)	2,84 [0,59; 13,73] p = 0,1938
schwer-wiegend	5 (6)	1,20 (1,1)	3 (4)	0,89 (0,9)	1,34 [0,27; 6,70] p = 0,7177

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 wiesen geringfügig mehr Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT (4,4 %) im Vergleich zum NSAA + ADT-Arm (3,5 %) eine ischämische Herzerkrankung auf. Der Unterschied war unter Berücksichtigung der Expositionsdauer nicht statistisch signifikant (IRR = 1,55 (95 %-KI [0,45; 5,32]), p = 0,4859). Bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad ergab sich ebenso kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-124: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung					
ENZAMET	5/203 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/200 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,27; 5,61] p = 0,7778

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

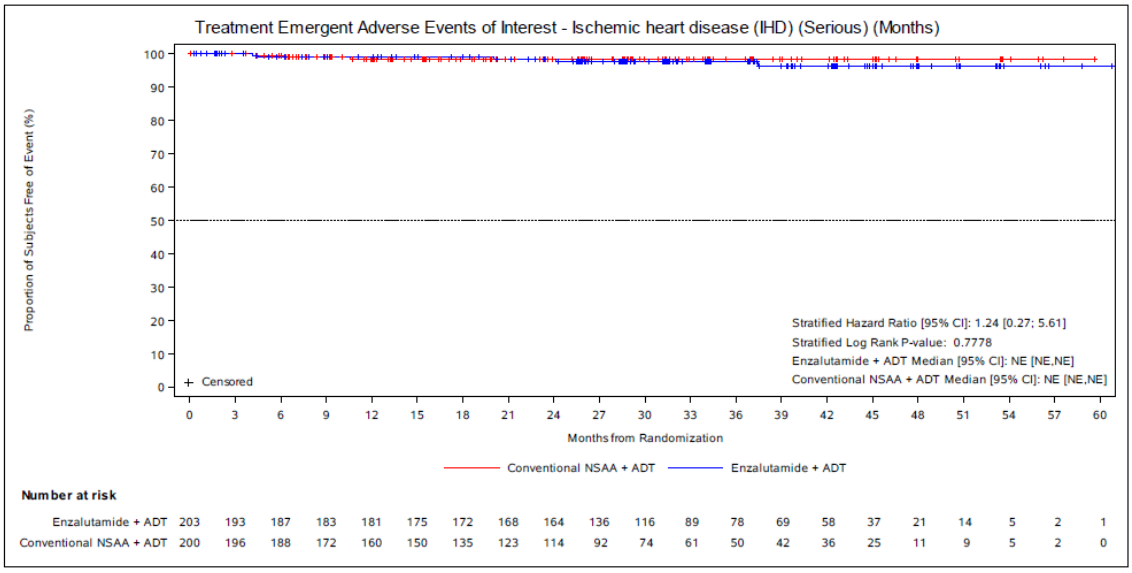


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zur ischämischen Herzerkrankung in den Studien ARCHES und ENZAMET

Insgesamt ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen innerhalb beider Studien.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
ARCHES – Gesamt	2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,08; 2,34] p = 0,3146
nicht schwer	2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,12; 6,21] p = 0,8932
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1189
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1247

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Bezüglich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie ARCHES ergab sich für keine der Auswertungen nach Schweregrad bzw. der Gesamtanzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

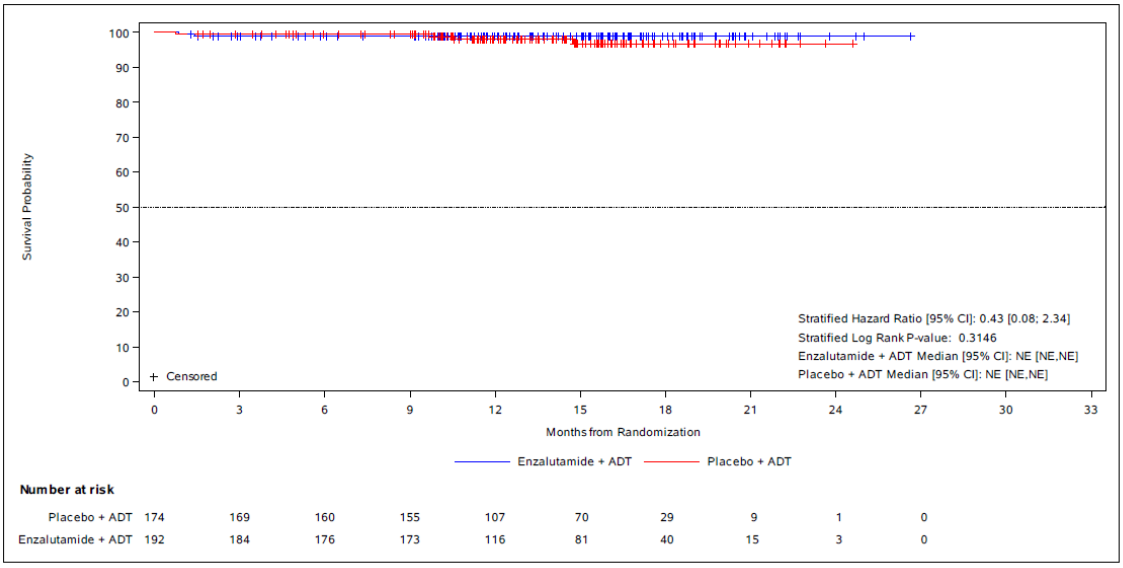


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

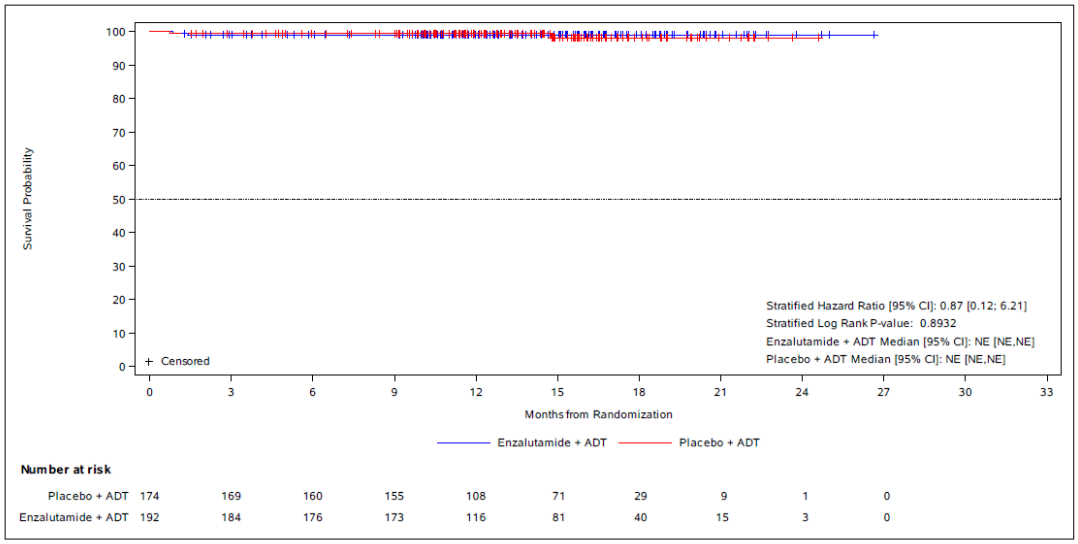


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

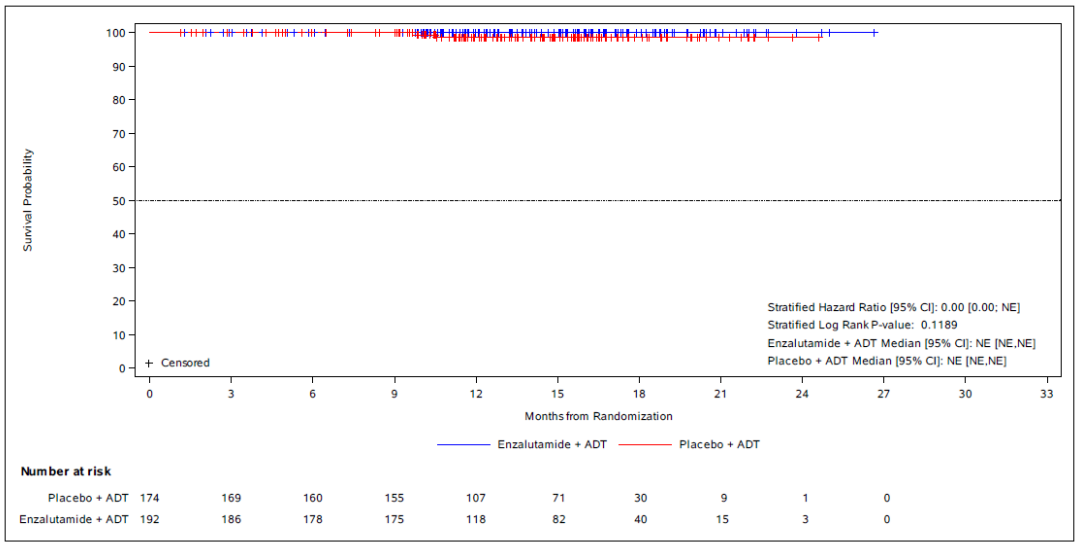


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

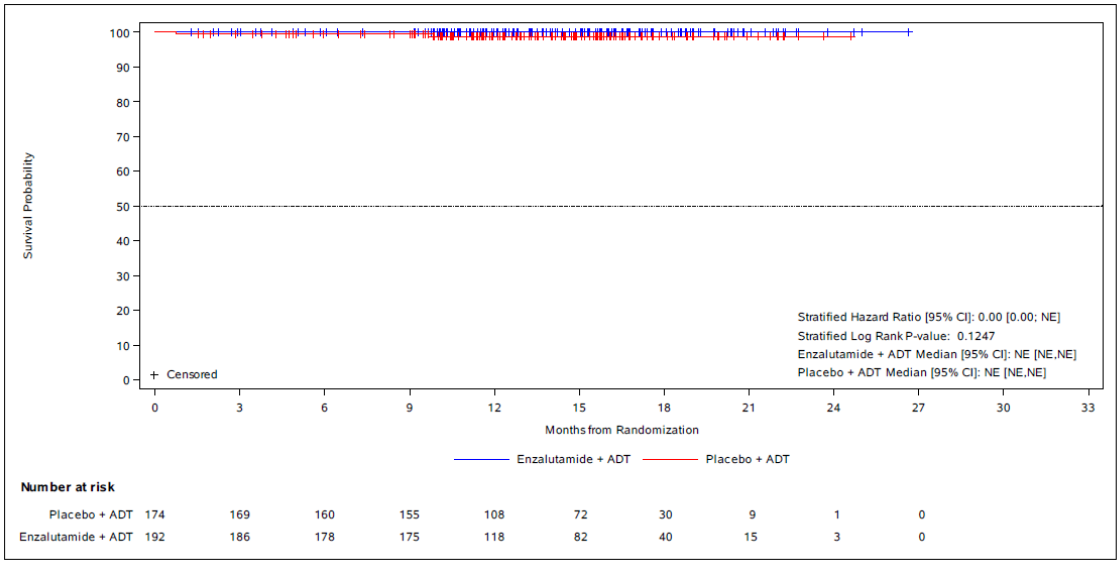


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-126: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	7 (11)	2,02 (2,0)	4 (4)	0,90 (0,9)	2,23 [0,71; 7,03] p = 0,1701
nicht schwer	6 (9)	1,65 (1,7)	3 (3)	0,68 (0,7)	2,43 [0,66; 9,03] p = 0,1829
schwer	2 (2)	0,37 (0,4)	1 (1)	0,23 (0,2)	1,62 [0,15; 18,02] p = 0,6929
schwer-wiegend	6 (6)	1,10 (1,1)	2 (2)	0,45 (0,5)	2,43 [0,49; 12,12] p = 0,2766

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse der sonstig ausgewählten kardiovaskulären Ereignisse zeigten sich etwas höhere prozentuale Häufigkeiten (3,4 % [Enzalutamid + ADT] bzw. 2,0 % [NSAA + ADT]) im Enzalutamid + ADT-Arm. Auf Basis der Anzahl an aufgetretenen Ereignissen im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse konnte kein Unterschied auf übergeordneter Ebene sowie nach Differenzierung des Schweregrades zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-127: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
ENZAMET	6/203 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,47; 11,82] p = 0,2859

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

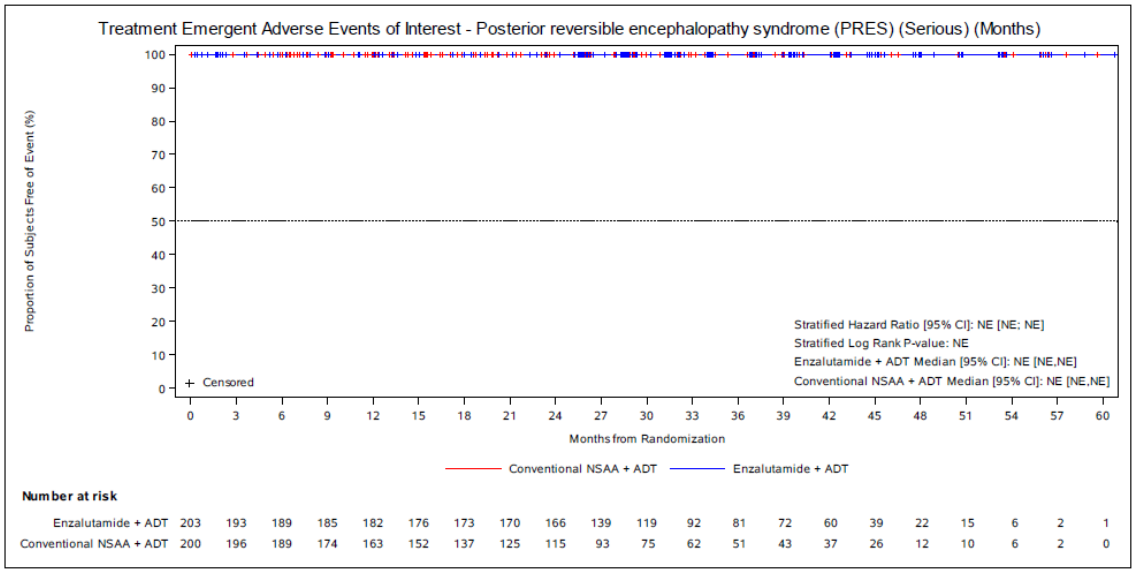


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu sonstigen ausgewählten kardiovaskulären Ereignissen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich der sonstigen ausgewählten kardiovaskulären Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA in der Studie ARCHES und ENZAMET festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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,b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom					
ARCHES	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.
nicht schwer	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.
schwer	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Im Rahmen der Studie ARCHES trat zum Zeitpunkt des Datenschnittes kein Ereignis eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms auf. Folglich konnte auch kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Tabelle 4-129: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 in keinem der beiden Behandlungsarme ein Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms auf. Folglich liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Schlussfolgerung zum posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom in den Studien ARCHES und ENZAMET

Weder in der Studie ARCHES noch in der Studie ENZAMET trat ein Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms auf. Folglich ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Fatigue					
ARCHES	63/192 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/174 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [1,02; 2,24] p = 0,0365
nicht schwer	58/192 (30,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/174 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [1,01; 2,30] p = 0,0421
schwer	5/192 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,30; 4,23] p = 0,8520
schwer-wiegend	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,05; 13,80] p = 0,9171

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In der Studie ARCHES trat ein höherer Gesamtanteil einer Fatigue (32,8 % [Enzalutamid + ADT] vs. 24,1 % [Placebo + ADT]) sowie nicht schwerer Fälle einer Fatigue (30,2 % [Enzalutamid + ADT] vs. 21,8 % [Placebo + ADT]) unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT auf. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 1,51 (95 %-KI [1,02; 2,24], p = 0,0365) bzw. 1,53 (95 %-KI [1,01; 2,30], p = 0,0421) statistisch signifikant zuungunsten der Enzalutamid + ADT-Gruppe. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen einer Fatigue (2,6 % [Enzalutamid + ADT] vs. 2,3 % [Placebo + ADT]) bzw. einer schwerwiegenden Fatigue (0,5 % [Enzalutamid + ADT] vs. 0,6 % [Placebo + ADT]) waren vergleichbar und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

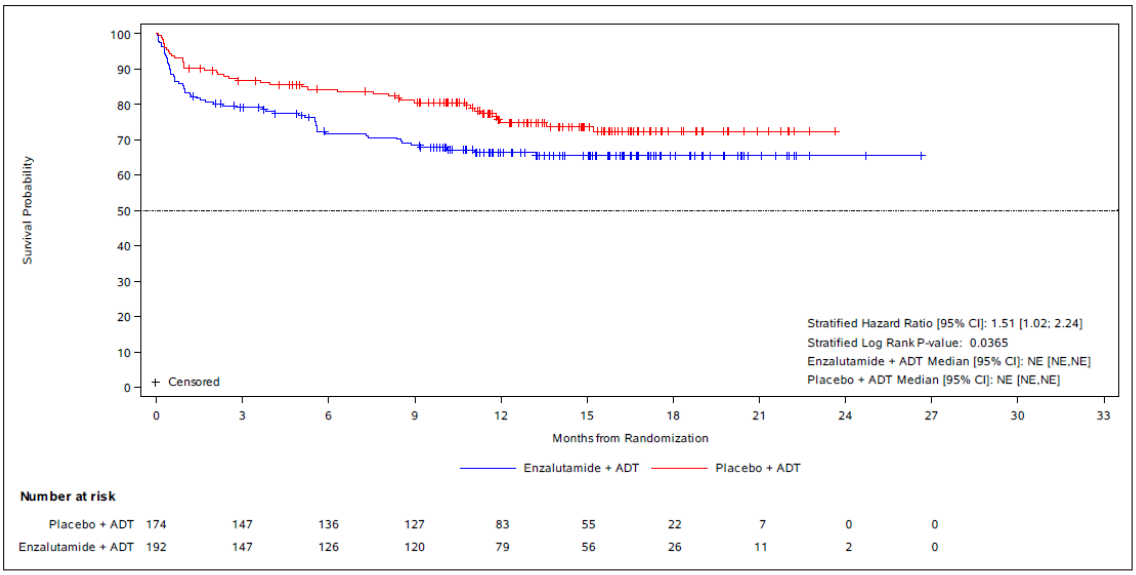


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

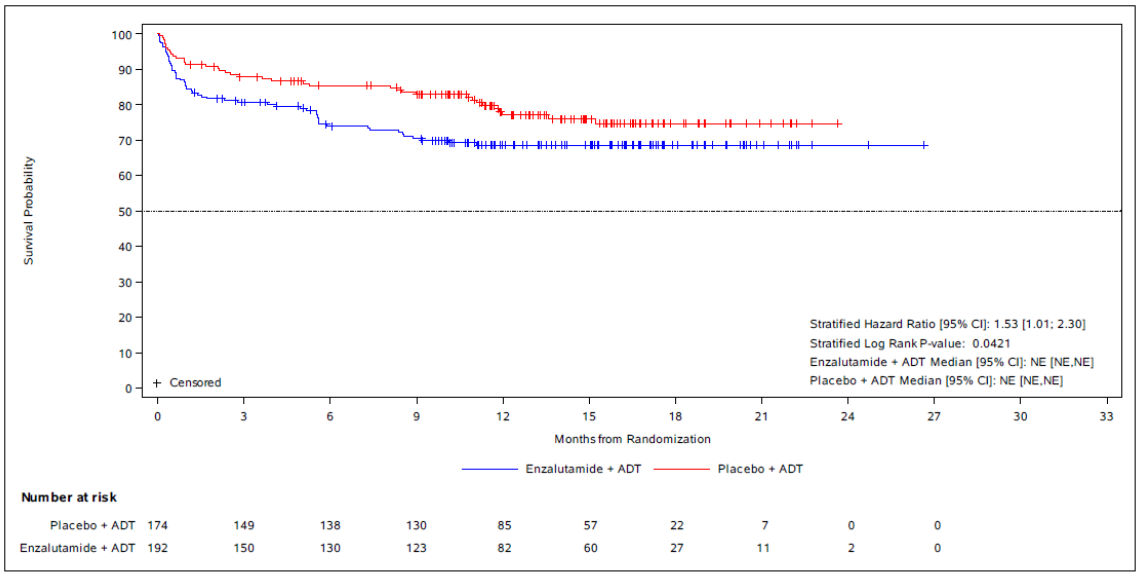


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

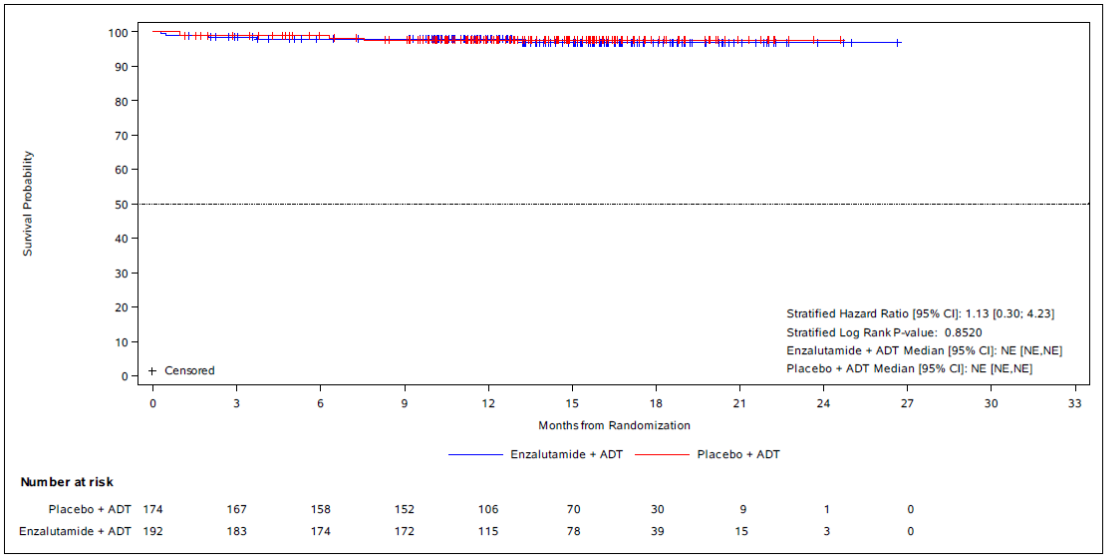


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

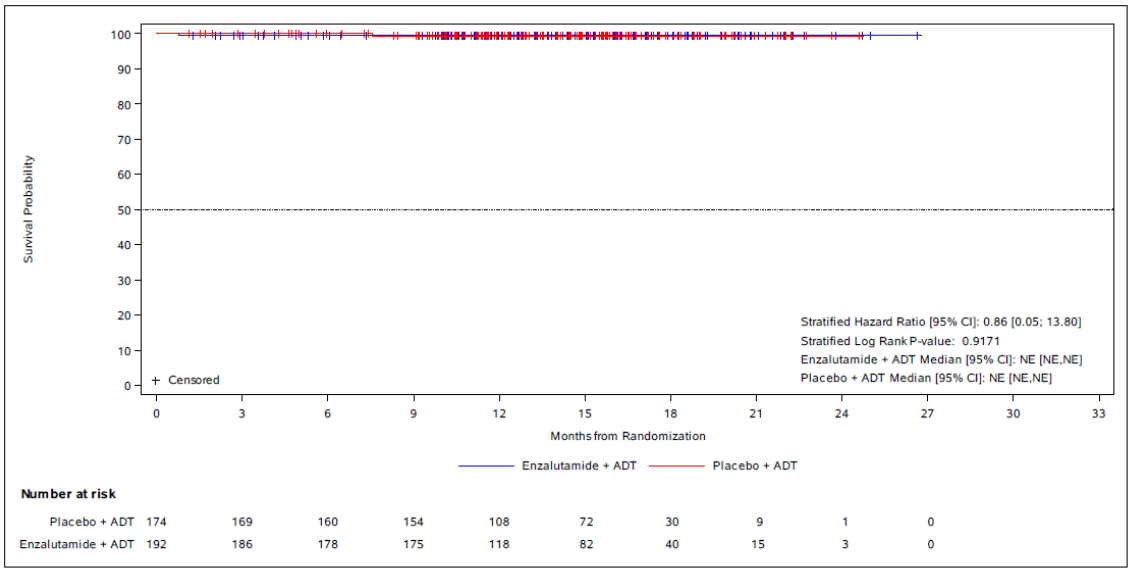


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	155 (967)	180,79 (177,5)	98 (479)	111,94 (108,4)	1,62 [1,23; 2,13] p = 0,0007
nicht schwer	155 (953)	177,40 (174,9)	98 (478)	111,55 (108,2)	1,59 [1,21; 2,09] p = 0,0010
schwer	8 (14)	2,57 (2,6)	1 (1)	0,23 (0,2)	11,36 [1,48; 86,90] p = 0,0194
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Fatigue häufiger im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (76,4 %) als in der NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (49,0 %) auf. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT hinsichtlich aller aufgetretenen Fälle einer Fatigue (IRR = 1,62 (95 %-KI [1,23; 2,13]) p = 0,0007), der nicht schweren Ereignisse (IRR = 1,59 (95 %-KI [1,21; 2,09]), p = 0,0010) sowie auch für die schweren Fälle einer Fatigue (IRR = 11,36 (95 %-KI [1,48; 86,90]),p = 0,0194).

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Fatigue aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Schlussfolgerung zur Fatigue in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich des Auftretens einer Fatigue ergab sich für die Gesamtanzahl sowie die nicht schweren Fälle einer Fatigue in den Studien ARCHES und ENZAMET jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT. Auf Basis einer längeren Beobachtungsdauer in der Studie ENZAMET im Vergleich zur Studie ARCHES ergab sich zudem auch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber NSAA + ADT bezogen auf die schweren Ereignisse. Für die schwerwiegenden Fälle einer Fatigue konnte kein Unterschied beobachtet werden. Das Auftreten einer Fatigue unter der Behandlung mit Enzalutamid gehört zu den bekannten Nebenwirkungen und ist Bestandteil der gültigen Fachinformation. (3)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung					
ARCHES	3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/174 (2,9)	n. e. [21,13; n. e.]	0,67 [0,15; 2,99] p = 0,5947
nicht schwer	2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [21,13.; n. e.]	1,91 [0,17; 21,25] p = 0,5913
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/174 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 2,74] p = 0,2458
schwer-wiegend	3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/174 (2,9)	n. e. [21,13; n. e.]	0,67 [0,15; 2,99] p = 0,5947

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Bezüglich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung in der Studie ARCHES ergab sich für keine der Auswertungen nach Schweregrad bzw. der Gesamtanzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

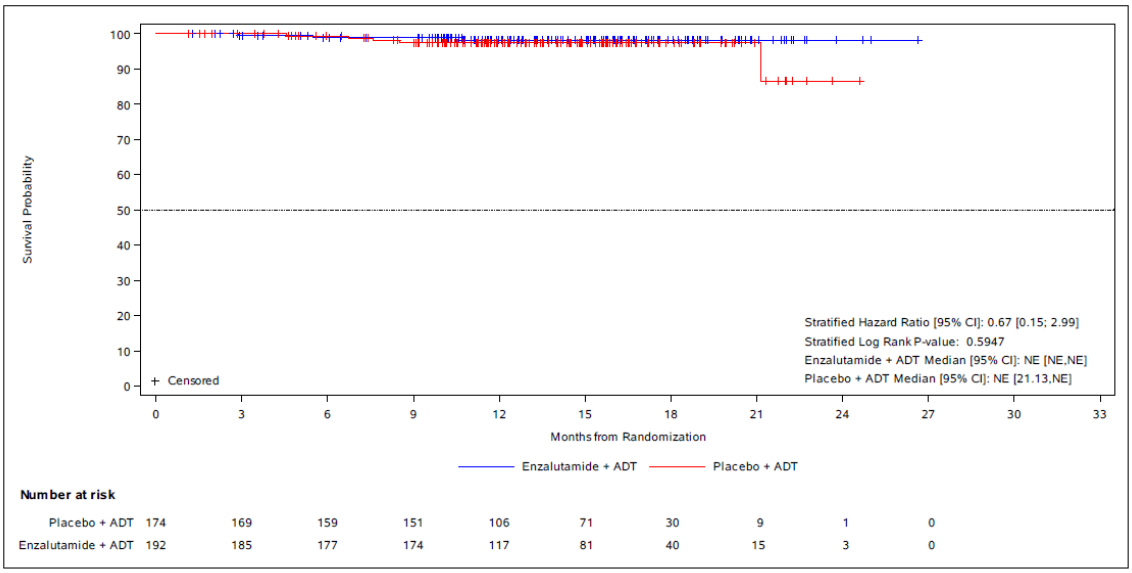


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

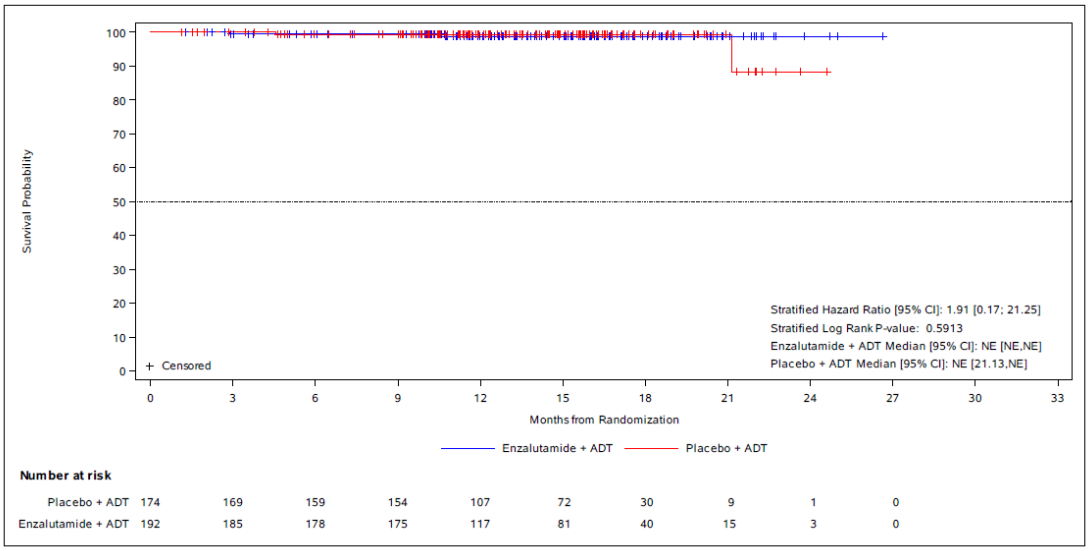


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

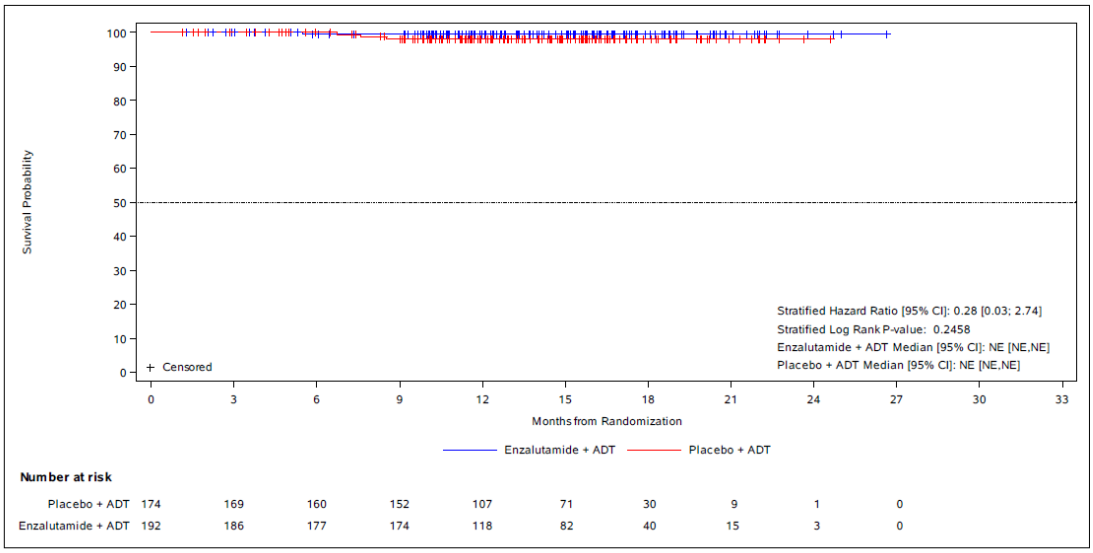


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

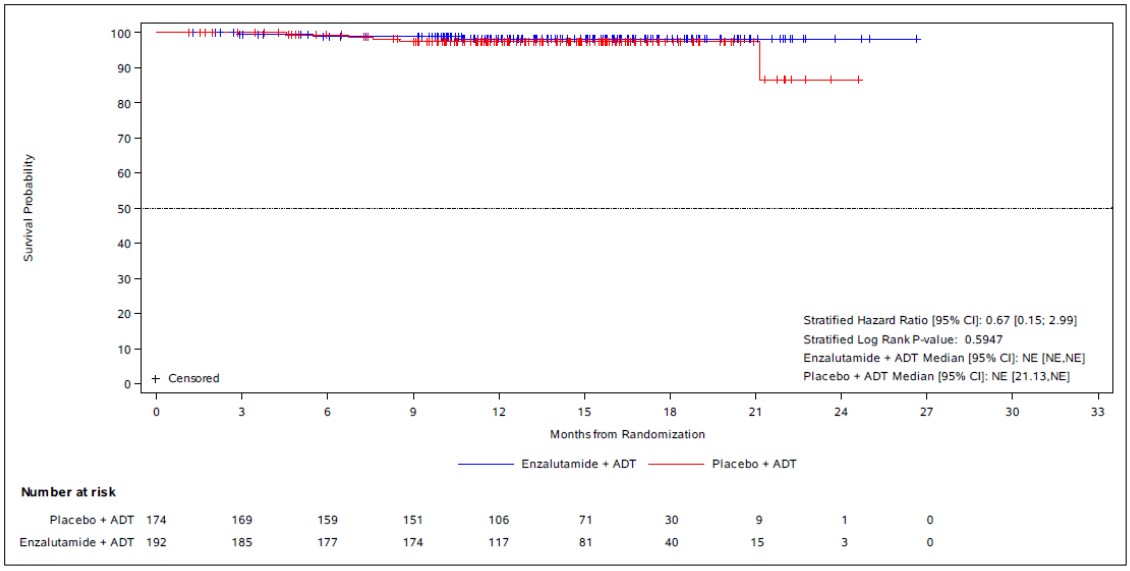


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-133: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	4 (6)	1,11 (1,1)	10 (14)	3,60 (3,2)	0,31 [0,09; 1,12] p = 0,0733
nicht schwer	3 (5)	0,92 (0,9)	4 (8)	2,03 (1,8)	0,45 [0,07; 3,10] p = 0,4192
schwer	1 (1)	0,18 (0,2)	6 (6)	1,36 (1,4)	0,14 [0,02; 1,13] p = 0,0647
schwer-wiegend	1 (1)	0,18 (0,2)	6 (6)	1,36 (1,4)	0,14 [0,02; 1,13] p = 0,0647

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Insgesamt zeigte sich in der Studie ENZAMET im Enzalutamid + ADT-Arm (2,0 %) eine geringere Häufigkeit einer zweiten primären malignen Erkrankung im Vergleich zum Kontrollarm (5,0 %). Es ergab sich für keine der Auswertungen nach Schweregrad bzw. der Gesamtanzahl an Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-134: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung					
ENZAMET	1/203 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/200 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,01; 0,99] p = 0,0182

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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 der Studie ENZAMET trat ein geringerer Anteil an schwerwiegenden Fällen einer zweiten primär malignen Erkrankung (0,5 % [Enzalutamid + ADT] vs. 3,0 % [NSAA + ADT]) unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT auf. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,12 (95 %-KI [0,01; 0,99], p = 0,0182) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid + ADT-Gruppe.

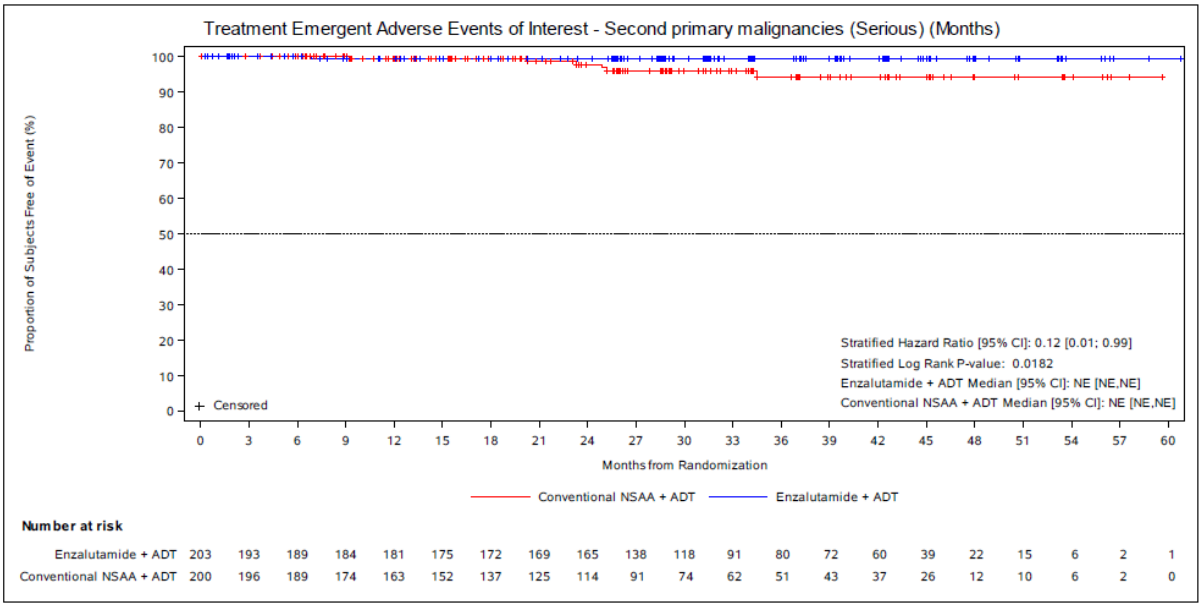


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primär maligne Erkrankung“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zur zweiten primären malignen Erkrankung in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich einer zweiten primär malignen Erkrankung konnte für die Gesamtanzahl, die nicht schweren und schweren Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA in der Studie ARCHES und ENZAMET festgestellt werden. In Bezug auf die schwerwiegenden Fälle zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT in der Studie ENZAMET.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Sturz					
ARCHES	7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [21,88; n. e.]	1,02 [0,34; 3,05] p = 0,9660
nicht schwer	7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [21,88; n. e.]	1,02 [0,34; 3,05] p = 0,9660
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,2726

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Zum vorliegenden Datenschnitt wiesen 3,6 % (7/192) der Patienten unter Enzalutamid + ADT und 4,0 % (7/174) der Patienten in der Placebo + ADT-Gruppe in der Studie ARCHES einen Sturz auf. In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR = 1,02 (95 %-KI [0,34; 3,05]), p = 0,9660). Eine Vergleichbarkeit der Studienmedikationen ergab sich auch auf Ebene der differenzierten Auswertungen basierend auf dem Schweregrad der aufgetretenen Stürze.

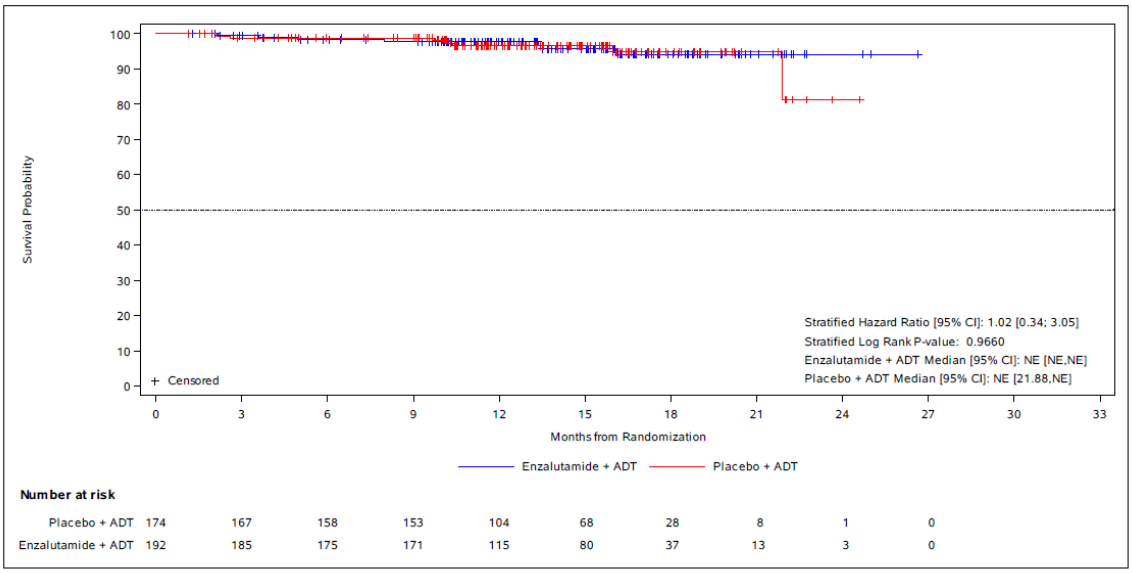


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

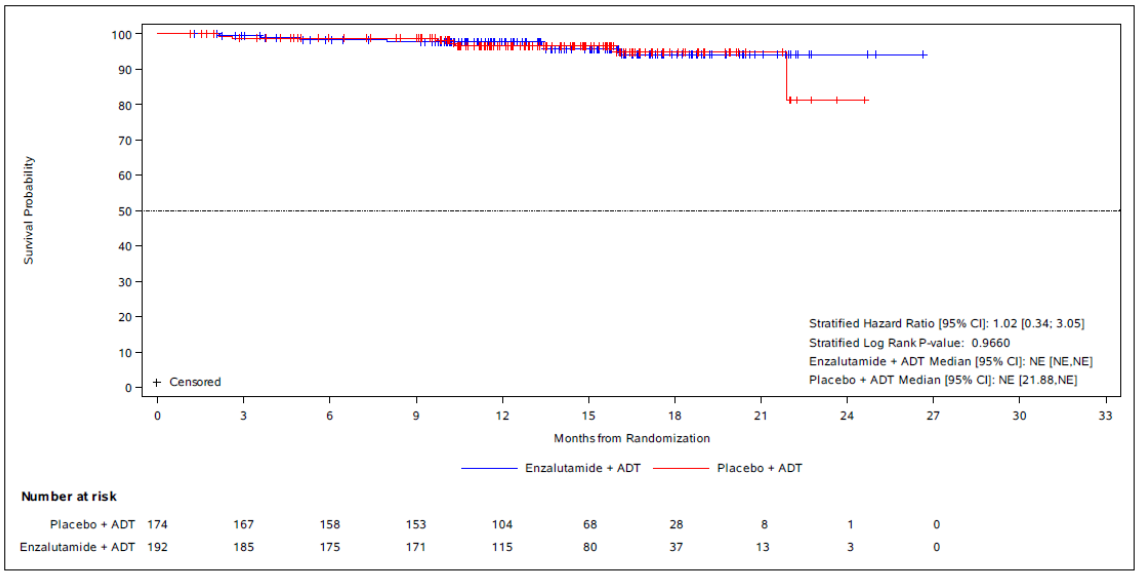


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

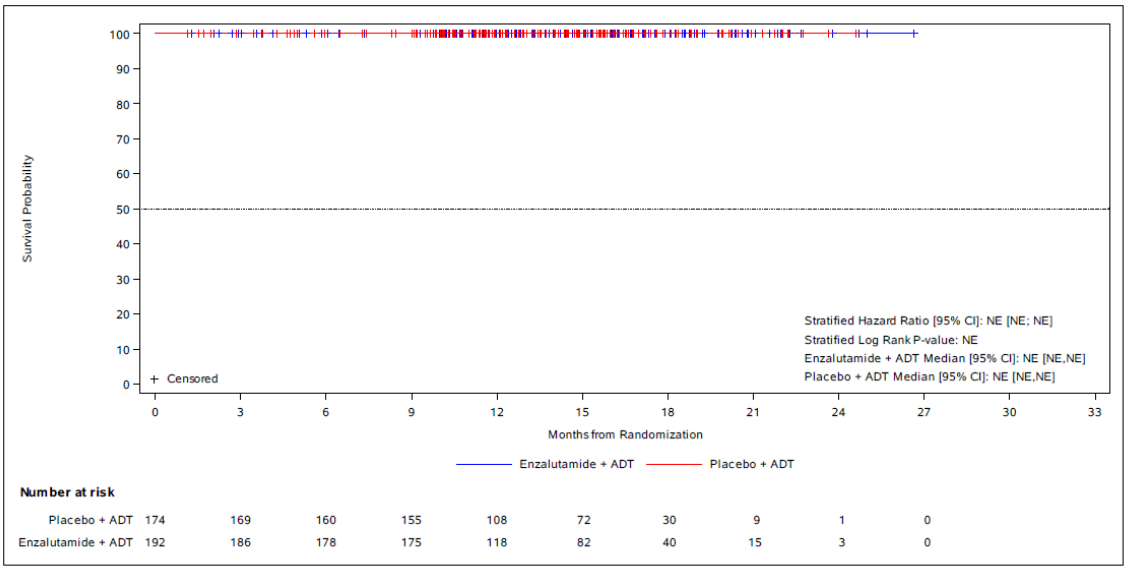


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

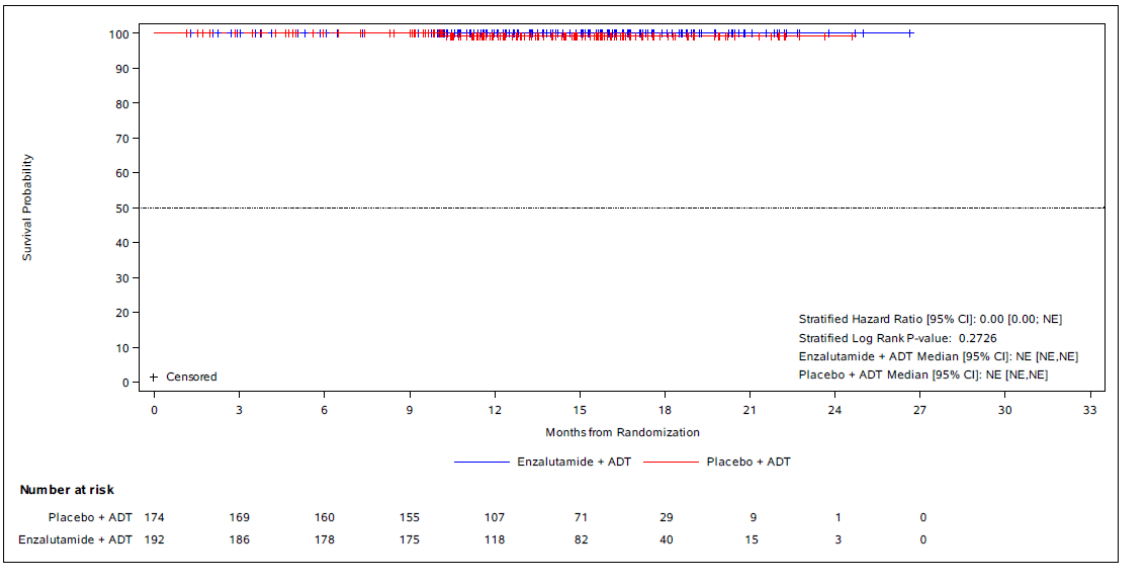


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	25 (46)	8,25 (8,4)	13 (15)	3,42 (3,4)	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239
nicht schwer	21 (41)	7,32 (7,5)	12 (14)	3,19 (3,2)	2,29 [1,00; 5,25] p = 0,0494
schwer	4 (5)	0,92 (0,9)	1 (1)	0,23 (0,2)	4,06 [0,47; 34,95] p = 0,2019
schwer-wiegend	4 (5)	0,92 (0,9)	1 (1)	0,23 (0,2)	4,06 [0,47; 34,95] p = 0,2019

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT (12,3 %) ungefähr doppelt so viele Stürze auf als im NSAA + ADT-Arm (6,5 %). Unter Berücksichtigung der Expositionszeit ergab sich für die Gesamtanzahl an Stürzen (IRR = 2,41 (95 %-KI [1,12; 5,18]), p = 0,0239) sowie für die nicht schweren Fälle eines Sturzes (IRR = 2,29 (95 %-KI [1,00; 5,25]), p = 0,0494) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Ereignisse konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-137: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz					
ENZAMET	4/203 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [0,36; 29,47] p = 0,2618

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

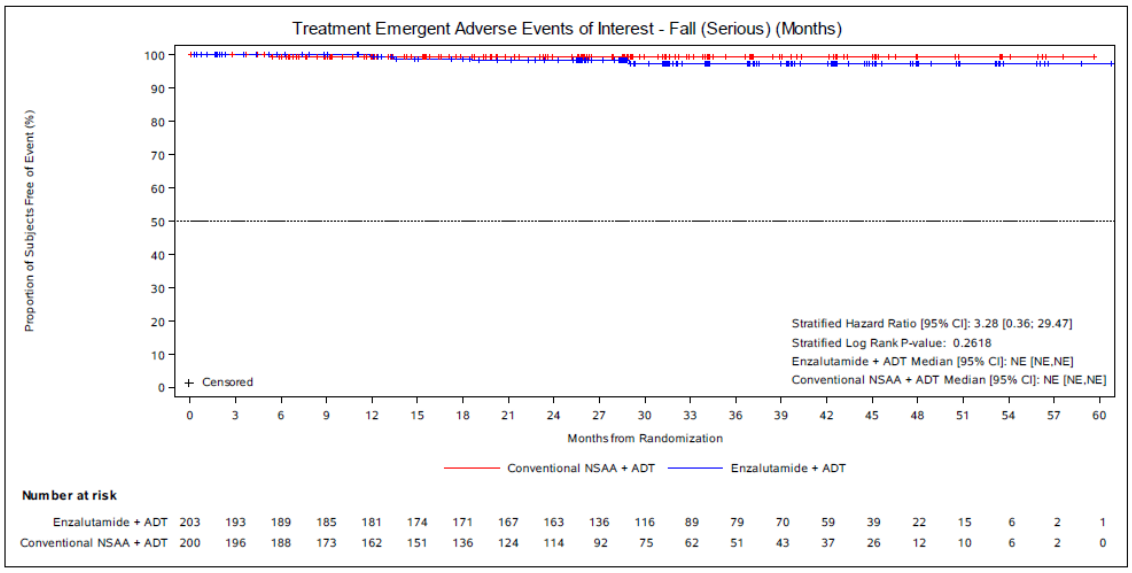


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sturz“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zum Sturz in den Studien ARCHES und ENZAMET

Insgesamt lies sich lediglich im Rahmen der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und NSAA + ADT feststellen. Dieser beschränkte sich jedoch auf die Gesamtanzahl an Stürzen sowie die Stürze mit nicht schwerer Ausprägung. Innerhalb beider Studien konnte beobachtet werden, dass nur vereinzelt schwere oder schwerwiegende Ereignisse eines Sturzes aufgetreten sind. Das Auftreten von Stürzen unter der Behandlung mit Enzalutamid gehört zu den bekannten Nebenwirkungen und ist Bestandteil der gültigen Fachinformation. (3)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Fraktur					
ARCHES	8/192 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/174 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,30; 2,03] p = 0,6105
nicht schwer	7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,31; 2,55] p = 0,8316
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,04; 4,75] p = 0,4783
schwer-wiegend	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/174 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 2,72] p = 0,2434

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt der Analyse traten in der Studie ARCHES unter Placebo + ADT (9/174; 5,2 %) mehr Frakturen auf als in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (8/192; 4,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und der Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant (HR = 0,78 (95 %-KI [0,30; 2,03]), p = 0,6105). Bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad war ebenso kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar.

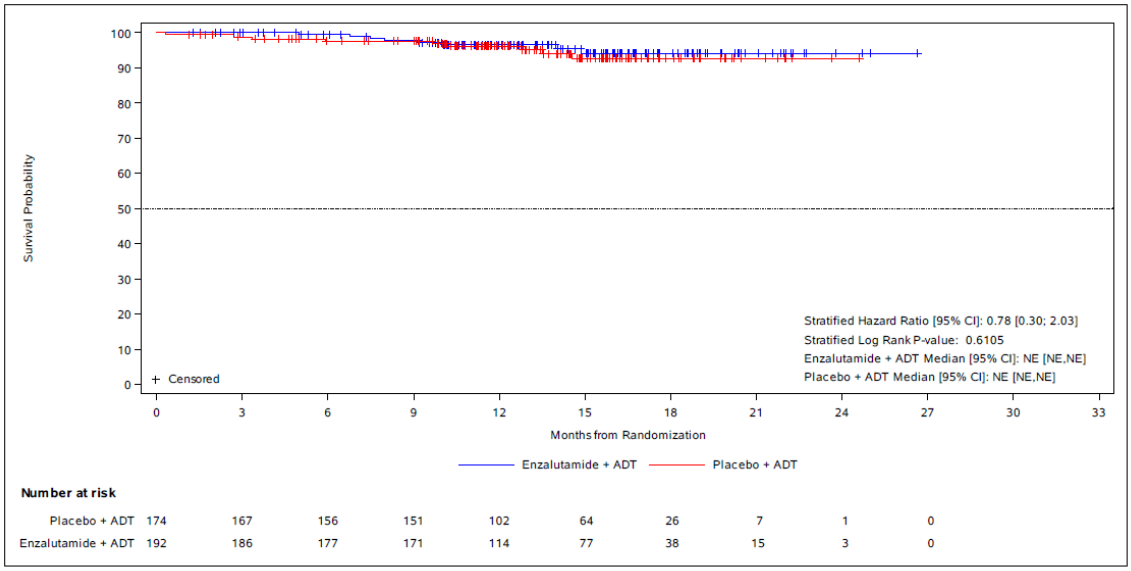


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

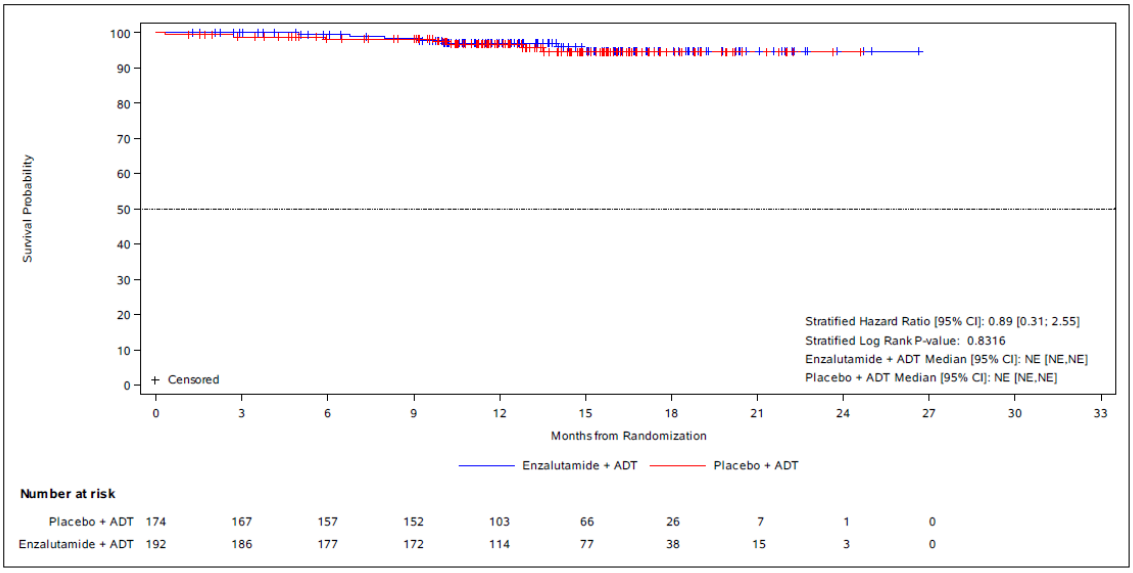


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

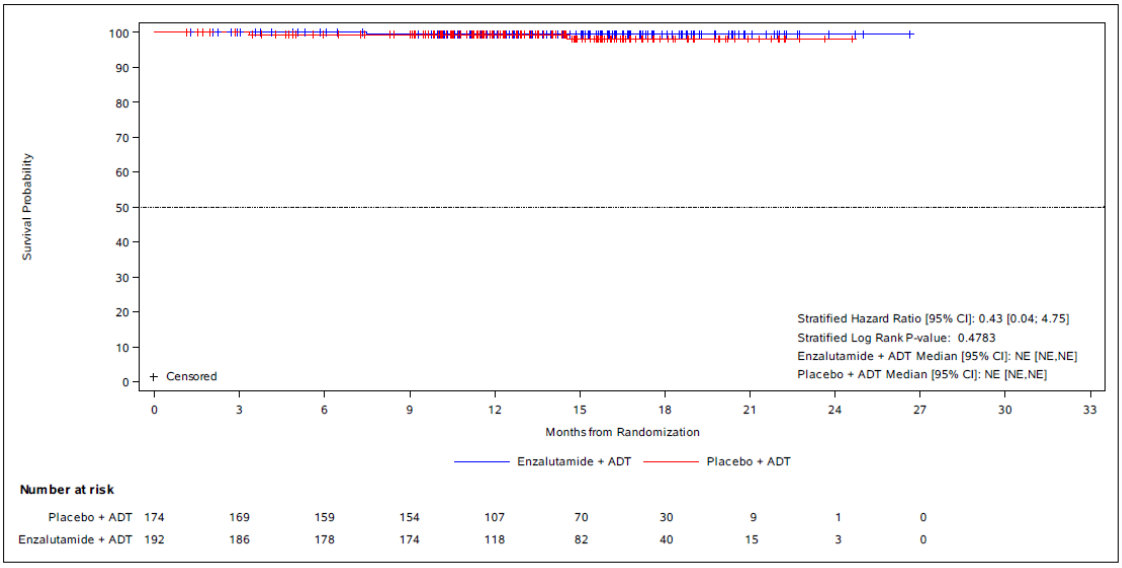


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

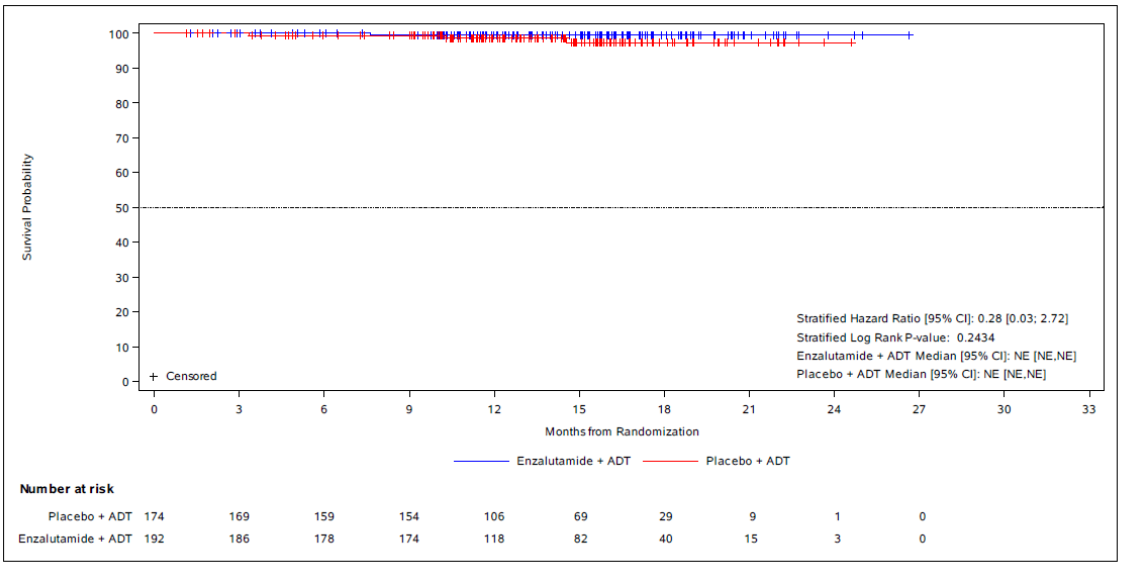


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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 – Fraktur					
ENZAMET – Gesamt	16 (27)	4,94 (5,0)	11 (13)	2,76 (2,9)	1,79 [0,76; 4,24] p = 0,1835
nicht schwer	12 (21)	3,78 (3,9)	7 (9)	1,85 (2,0)	2,04 [0,71; 5,84] p = 0,1833
schwer	4 (6)	1,10 (1,1)	4 (4)	0,90 (0,9)	1,22 [0,34; 4,33] p = 0,7612
schwer-wiegend	7 (8)	1,47 (1,5)	5 (5)	1,13 (1,1)	1,30 [0,42; 3,98] p = 0,6475

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 (16/203; 7,9 %) mehr Frakturen auf als in der NSAA + ADT-Gruppe (11/200; 5,5 %). Berücksichtigt man die Expositionsdauer im jeweiligen Behandlungsarm, so ist in keiner der Auswertungen nach Schweregrad bzw. der Gesamtanzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten (Gesamtanzahl an Ereignissen: IRR = 1,79 (95 %-KI [0,76; 4,24]), p = 0,1835).

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur					
ENZAMET	7/203 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/200 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,34; 3,44] p = 0,8905

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

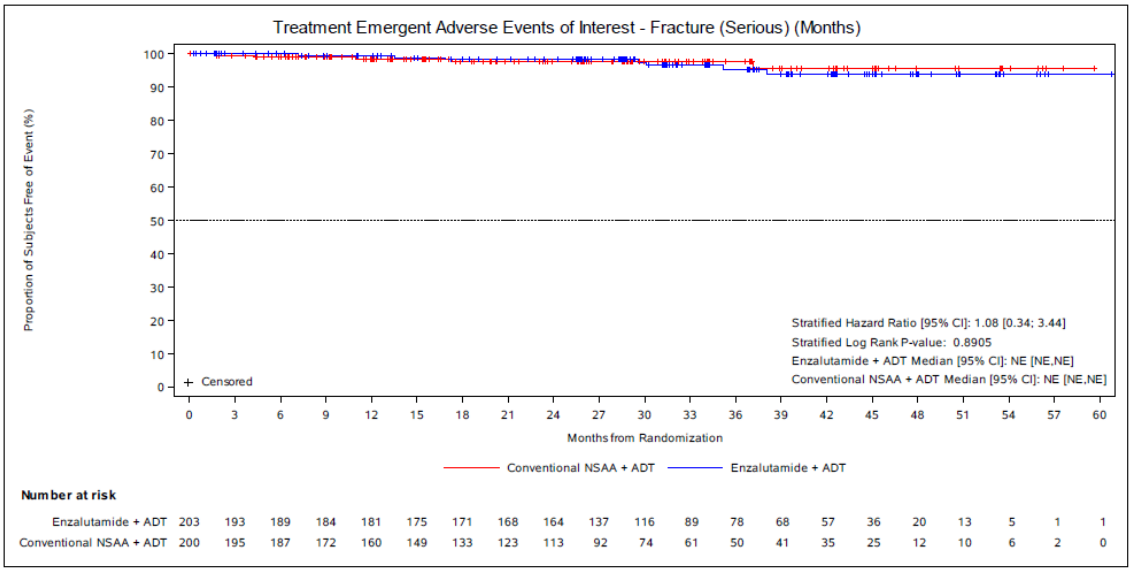


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu den Frakturen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Insgesamt ließ sich weder in der Studie ARCHES noch in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und NSAA + ADT feststellen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit					
ARCHES	6/192 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,63 [0,68; 46,93] p = 0,0715
nicht schwer	3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0806
schwer	3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,60 [0,27; 25,03] p = 0,3895
schwer-wiegend	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3526

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Während hinsichtlich einer Bewusstlosigkeit in der Enzalutamid + ADT-Gruppe insgesamt sechs Patienten mindestens ein Ereignis aufwiesen, konnte in der Placebo + ADT-Gruppe lediglich ein Patient mit mindestens einem Ereignis erfasst werden. Der Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und der Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant (HR = 5,63 (95 %-KI [0,68; 46,93]), p = 0,0715). Bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad war ebenso kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar.

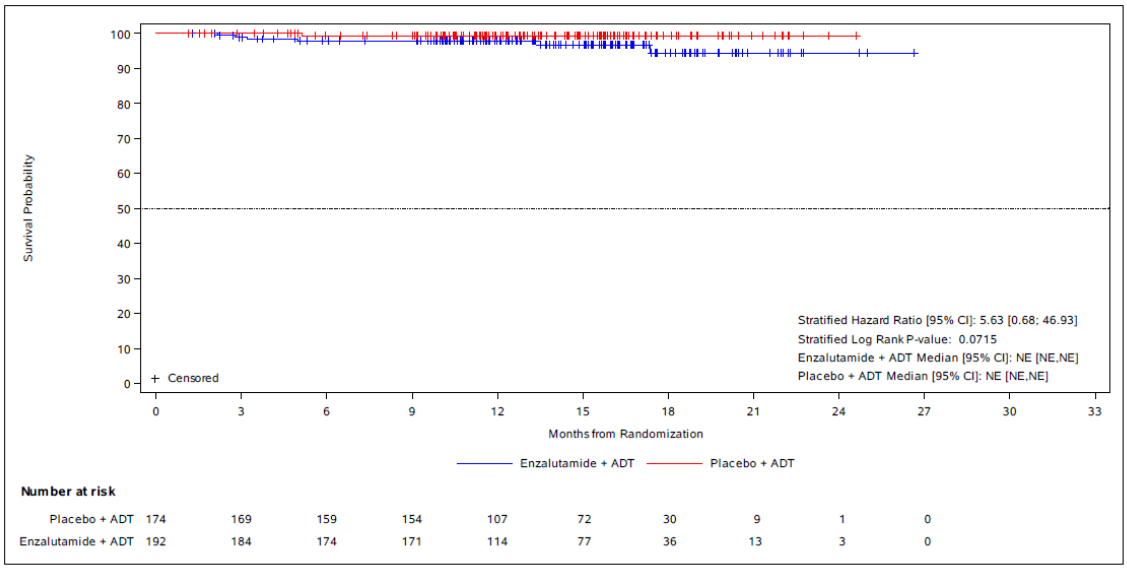


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

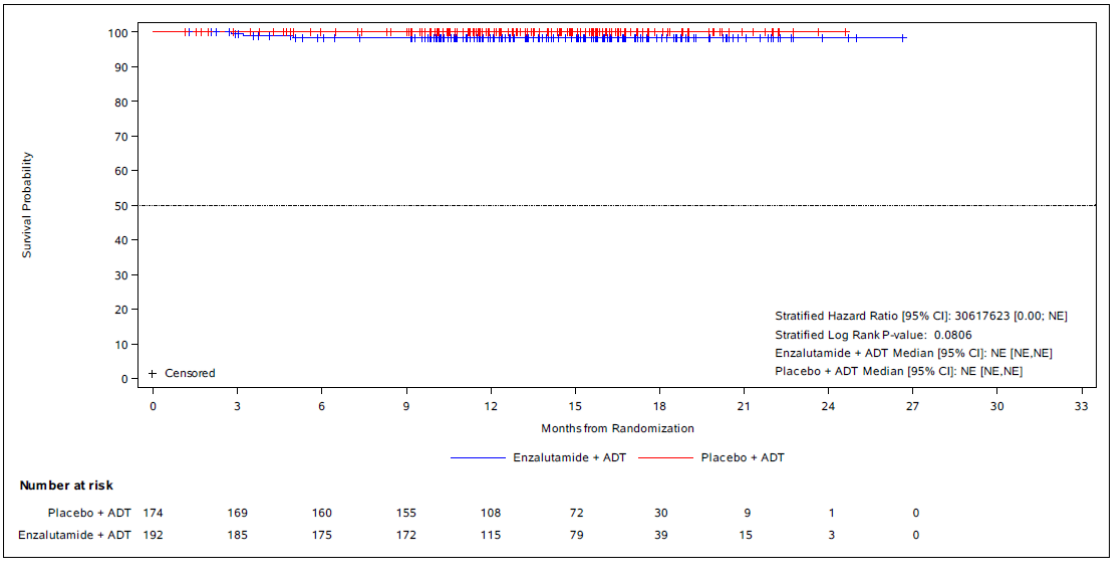


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

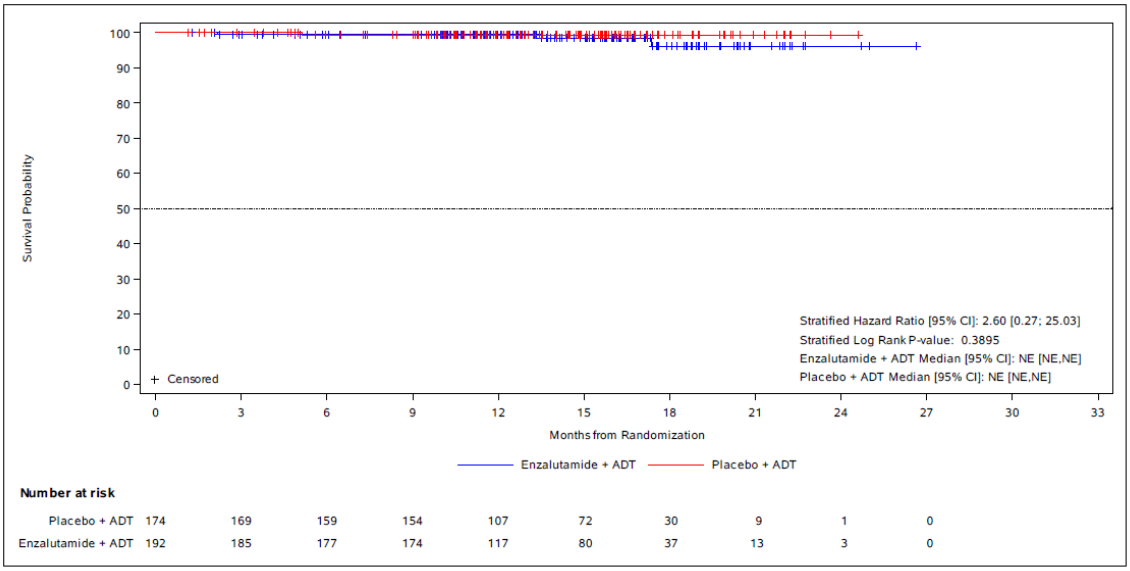


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

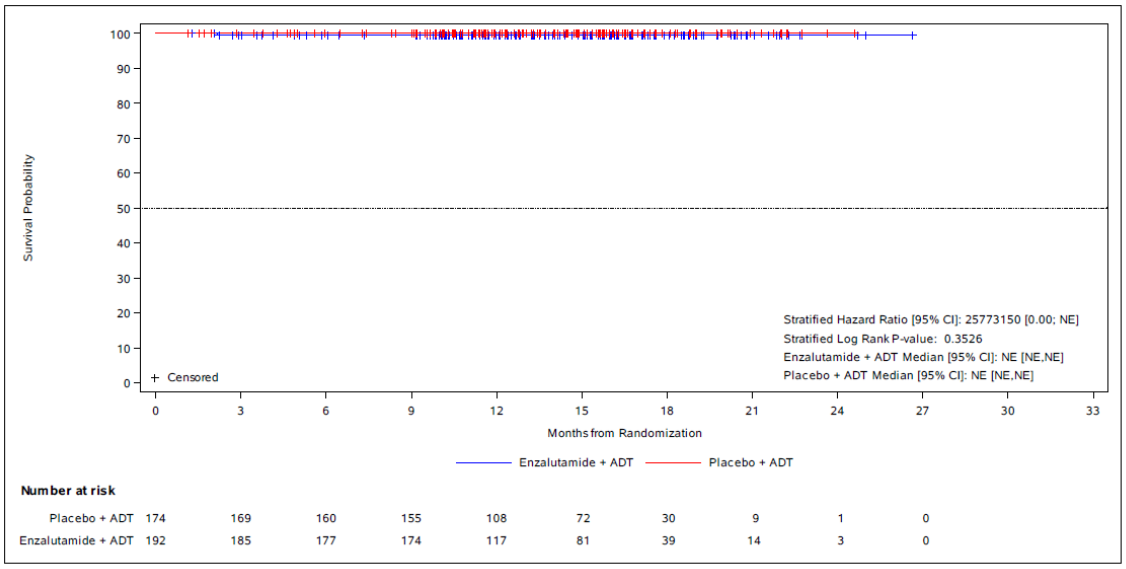


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit (Anteil schwerwiegend)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	10 (21)	3,85 (3,9)	4 (4)	0,90 (0,9)	4,26 [1,46; 12,45] p = 0,0082
nicht schwer	3 (11)	2,02 (2,0)	1 (1)	0,23 (0,2)	8,92 [1,15; 69,55] p = 0,0367
schwer	8 (10)	1,83 (1,8)	3 (3)	0,68 (0,7)	2,70 [0,74; 9,86] p = 0,1315
schwer-wiegend	3 (3)	0,55 (0,6)	2 (2)	0,45 (0,5)	1,22 [0,20; 7,32] p = 0,8298

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 (10/203; 4,9 %) häufiger auf als in der NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (4/200; 2,0 %). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Expositionszeiten in den beiden Behandlungsarmen, so ergibt sich für die Gesamtanzahl (IRR = 4,26 (95 %-KI [1,46; 12,45]), p = 0,0082) und nicht schweren Fälle (IRR = 8,92 (95 %-KI [1,15; 69,55]), p = 0,0367) einer Bewusstlosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Ereignisse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Tabelle 4-143: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit					
ENZAMET	3/203 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,24; 8,82] p = 0,6823

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

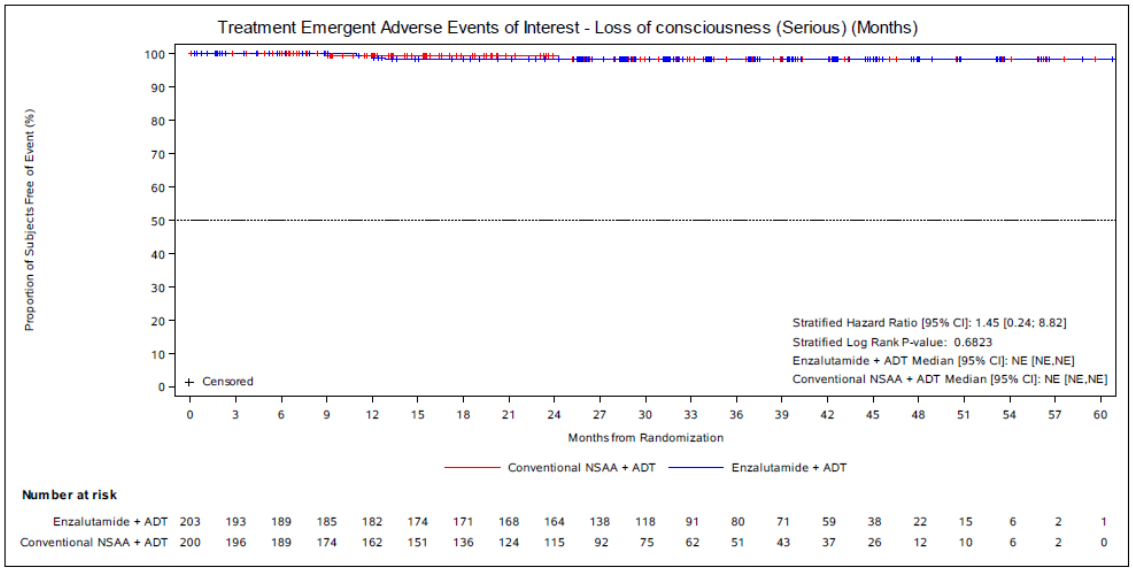


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Bewusstlosigkeit“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zur Bewusstlosigkeit in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich des Auftretens einer Bewusstlosigkeit konnte unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern lediglich für die Gesamtanzahl an Ereignissen sowie insbesondere der nicht schweren Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT in der Studie ENZAMET beobachtet werden. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Ereignisse ergab sich in den Studien ARCHES und ENAMET kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Thrombozytopenie					
ARCHES	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
nicht schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Insgesamt trat in der Studie ARCHES bis zum Datenschnitt kein Ereignis einer Thrombozytopenie auf. Demzufolge ergab sich in keiner der Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	4 (12)	3,57 (2,2)	2 (6)	1,62 (1,4)	2,20 [0,15; 32,17] p = 0,5652
nicht schwer	4 (12)	3,57 (2,2)	2 (6)	1,62 (1,4)	2,20 [0,15; 32,17] p = 0,5652
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Schlussfolgerung zur Thrombozytopenie in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich des Auftretens an Thrombozytopenien konnte innerhalb der beiden Studien ARCHES und ENZAMET kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse					
ARCHES	47/192 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/174 (25,9)	n. e. [19,48; n. e.]	1,01 [0,67; 1,52] p = 0,9622
nicht schwer	47/192 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/174 (25,3)	n. e. [19,48; n. e.]	1,04 [0,69; 1,57] p = 0,8606
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,05; 13,82] p = 0,9180
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In der Studie ARCHES konnte in beiden Studienarmen eine vergleichbare Anzahl (24,5 % [Enzalutamid + ADT] vs. 25,9 % [Placebo + ADT]) an muskoskelettalen Ereignissen beobachtet werden, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt ergab sich daher für keine der Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

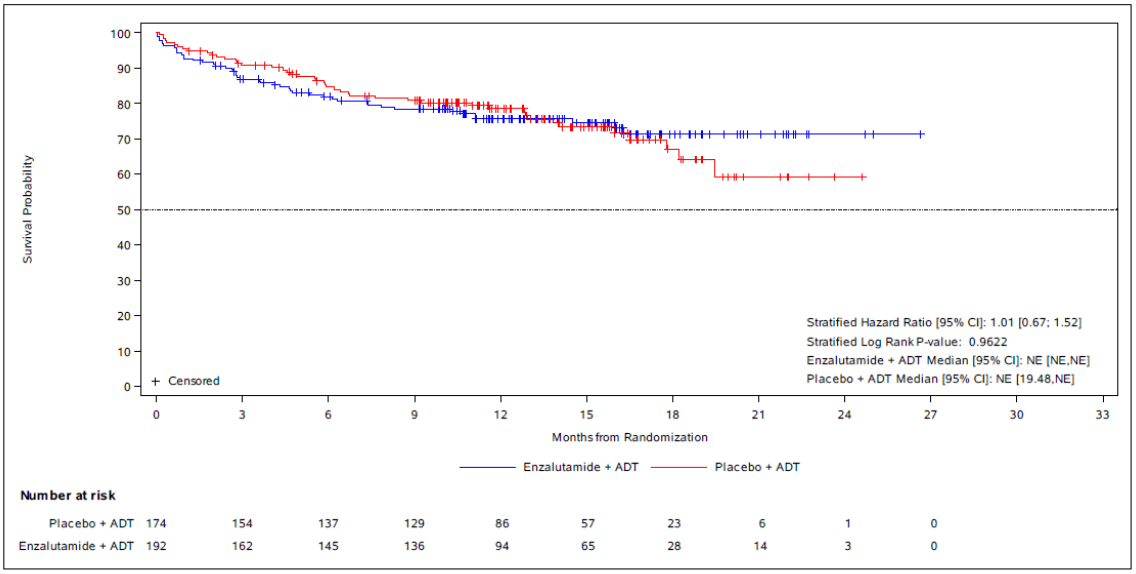


Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

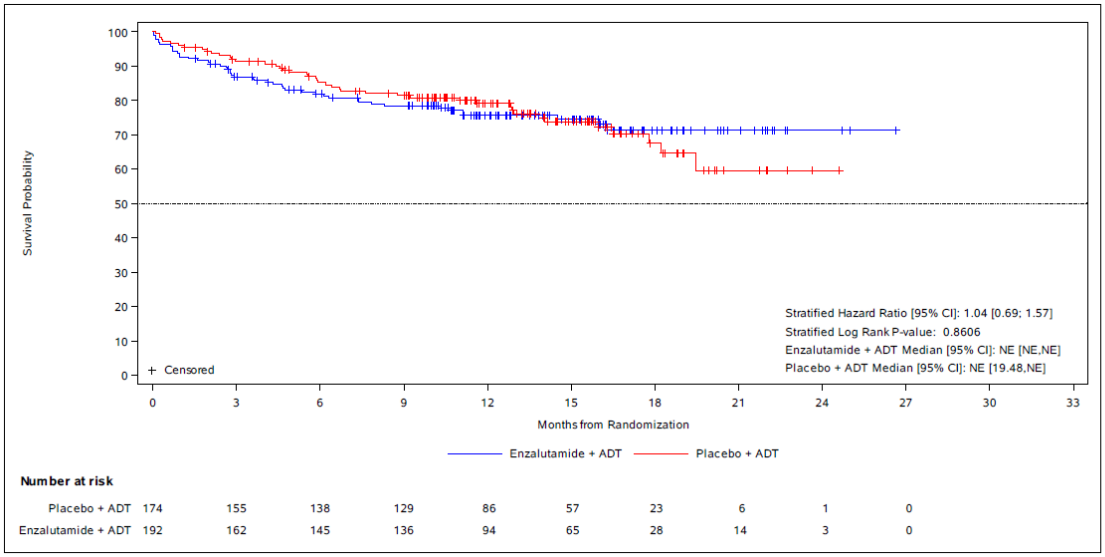


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

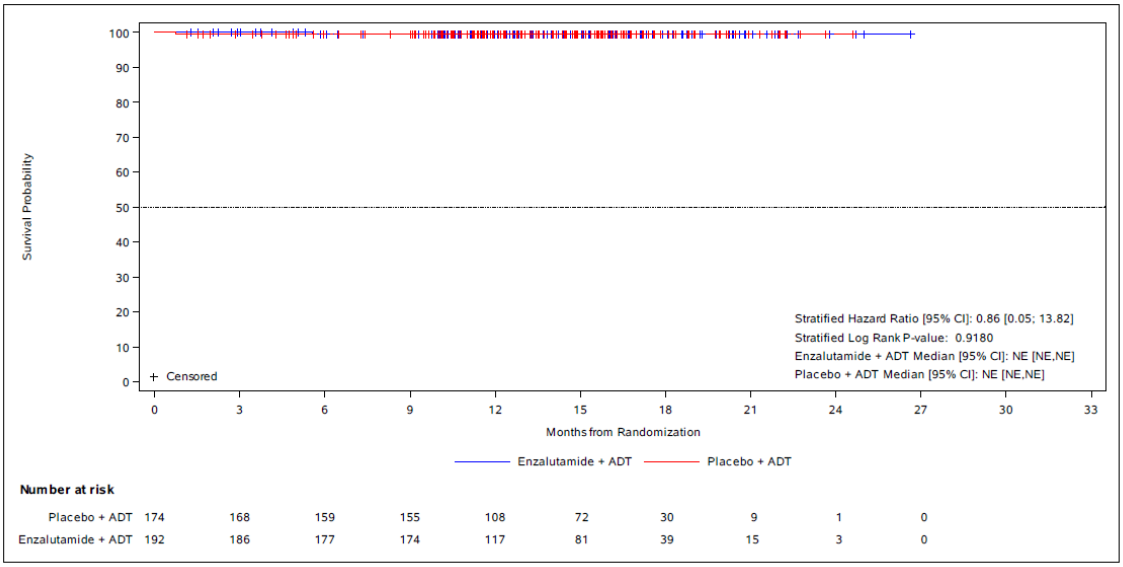


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

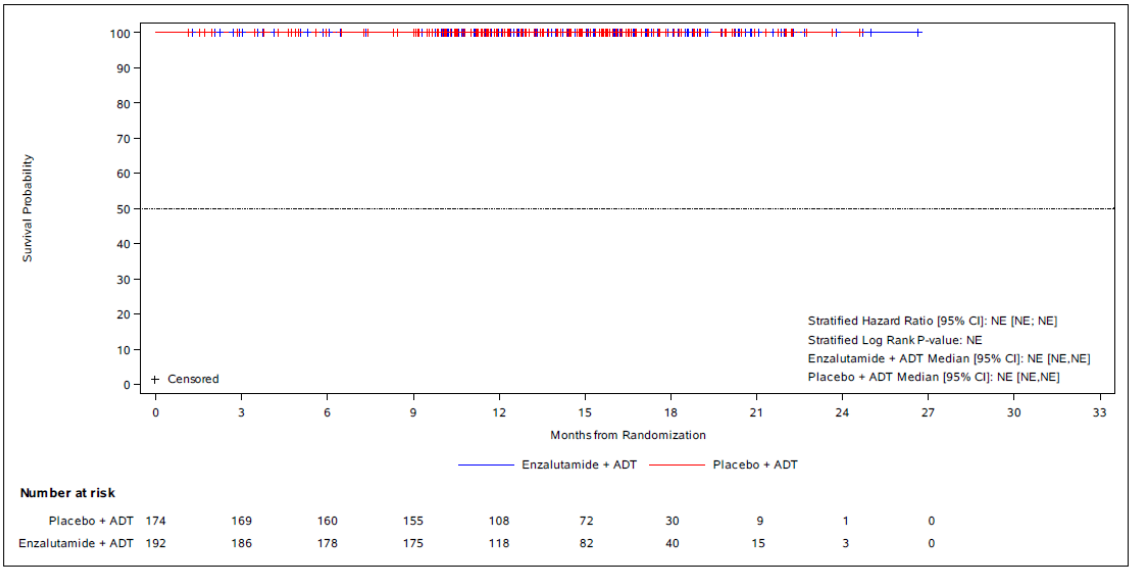


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwerwiegend)“– Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-147: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	115 (700)	125,91 (128,5)	92 (462)	115,10 (104,5)	1,09 [0,77; 1,56] p = 0,6178
nicht schwer	114 (695)	124,50 (127,6)	89 (458)	112,82 (103,6)	1,10 [0,77; 1,58] p = 0,5885
schwer	5 (5)	0,92 (0,9)	4 (4)	0,90 (0,9)	1,01 [0,27; 3,79] p = 0,9834
schwer-wiegend	2 (2)	0,37 (0,4)	2 (2)	0,45 (0,5)	0,81 [0,11; 5,79] p = 0,8344

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

d: Das Inzidenz *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 traten zum Zeitpunkt des Datenschnittes muskoskelettale Ereignisse häufiger im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (56,7 %) als in der NSAA + ADT-Behandlungsgruppe (46,0 %) auf. Nach Adjustierung für die unterschiedlichen Expositionszeiten war kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtanzahl an aufgetretenen muskoskelettalen Ereignisse (IRR = 1,09 (95 %-KI [0,77; 1,56]), p = 0,6178) sowie für die nicht schweren Ereignisse (IRR = 1,10 (95 %-KI [0,77; 1,58]), p = 0,5885) festzustellen. Ebenso konnte auch kein Unterschied hinsichtlich der Ereignisse mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung nachgewiesen werden.

Tabelle 4-148: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse					
ENZAMET	2/203 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,12; 6,13] p = 0,8771

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

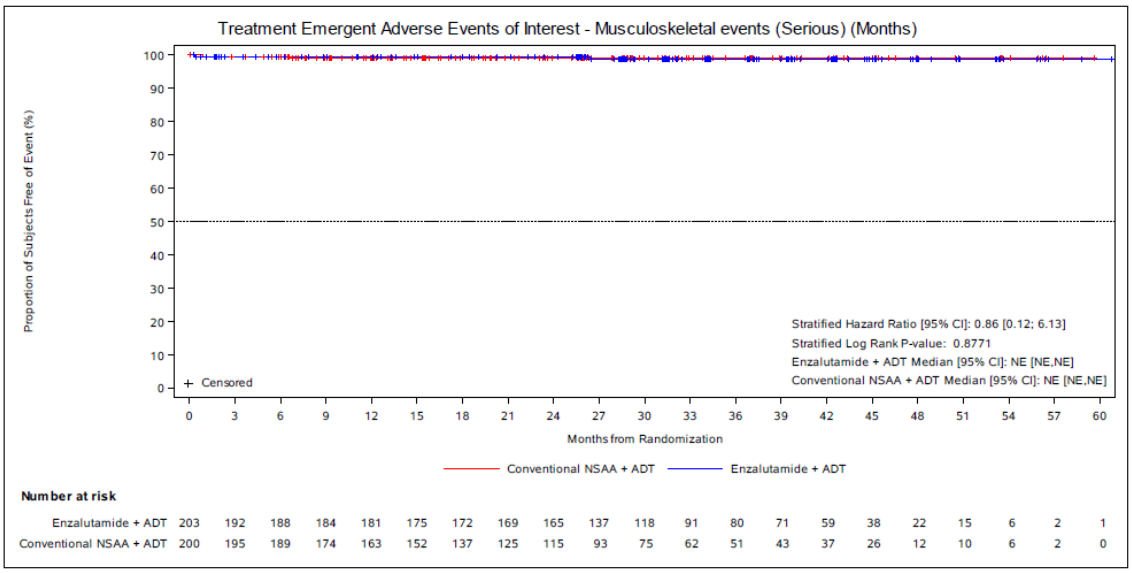


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Muskoskelettale Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu muskoskelettalen Ereignissen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern ergab sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – muskoskelettale Ereignisse innerhalb der beiden Studien ARCHES und ENZAMET kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen[c]					
ARCHES	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
nicht schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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
c: Der Begriff der „schwere“ bei „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ ist nicht identisch mit der Schwere als Einstufung einer Toxizität. Demnach wurde ein Ereignis als schwere unerwünschte Hautreaktion klassifiziert, welches jedoch vom Toxizitätsgrad als nicht schwer einzustufen ist.
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. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wurde in der Studie ARCHES kein Ereignis einer schweren Hautreaktion festgestellt. Insgesamt wurde daher für keine der durchgeführten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Tabelle 4-150: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.
nicht schwer	0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 – schwere unerwünschte Hautreaktionen für keine der Auswertungen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen					
ENZAMET	0/203 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,4142

Quelle: (90)
Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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.

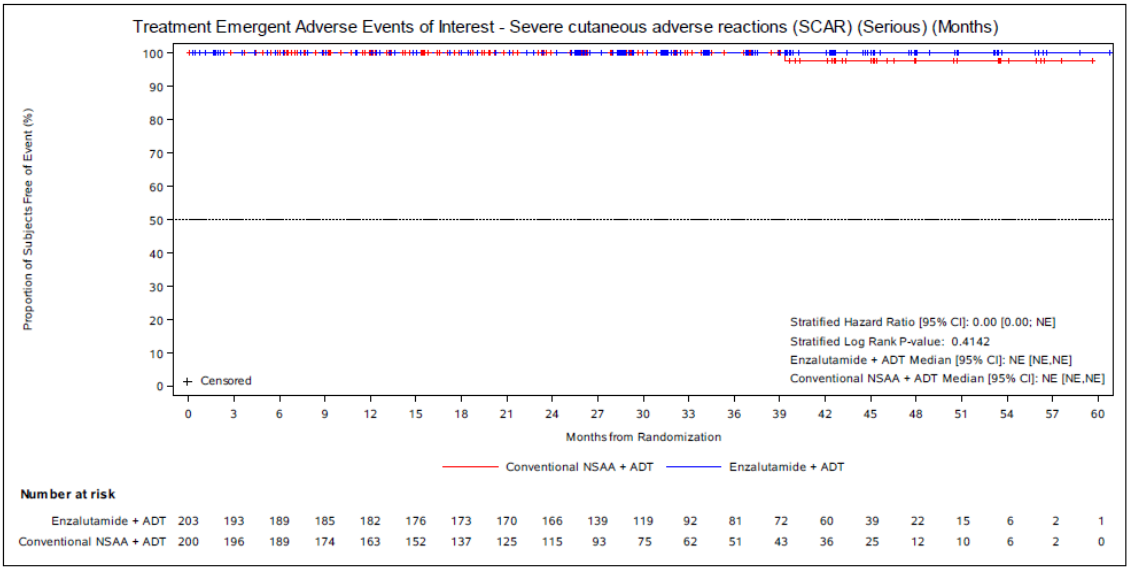


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

Schlussfolgerung zu den schweren unerwünschten Hautreaktionen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich des Auftretens an schweren unerwünschten Hautreaktionen konnte innerhalb der beiden Studien ARCHES und ENZAMET kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Angioödem					
ARCHES	2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1882
nicht schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3553
schwer	1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3504
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Während in der Studie ARCHES unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT insgesamt zwei Ereignisse (1,0 %) eines Angioödems aufgetreten sind, konnte in der Placebo + ADT-Gruppe kein Ereignis eines Angioödems beobachtet werden. Die im Enzalutamid + ADT-Arm aufgetretenen Ereignisse waren von nicht schwerer und schwerer Ausprägung. Hinsichtlich der Gesamtanzahl an aufgetretenen Angioödemen (p = 0,1882), nicht schweren Angioödemen (p = 0,3553) und schweren Fällen eines Angioödems (p = 0,3504) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

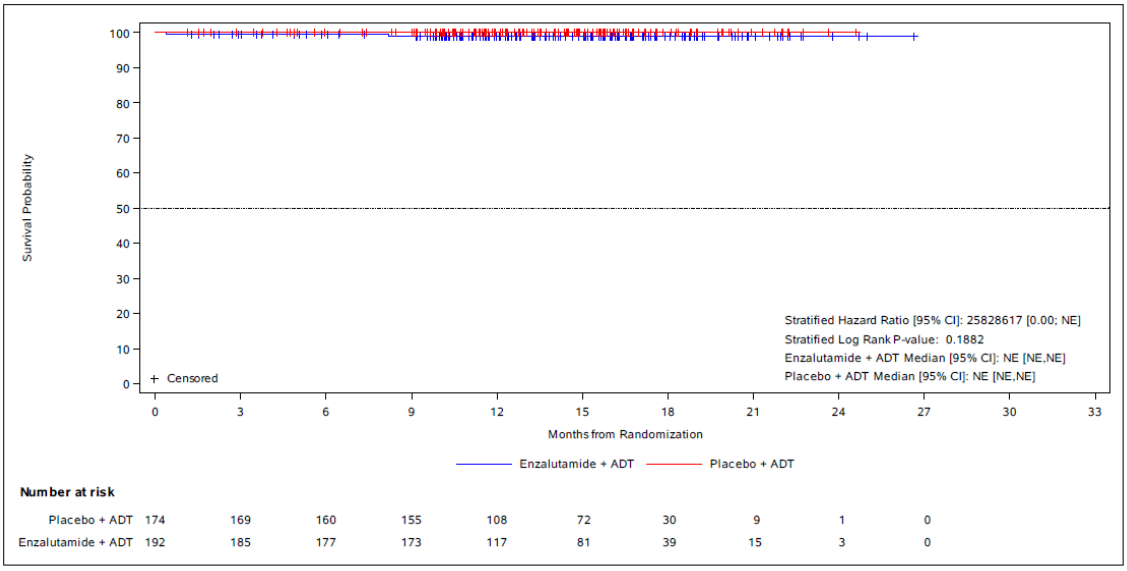


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

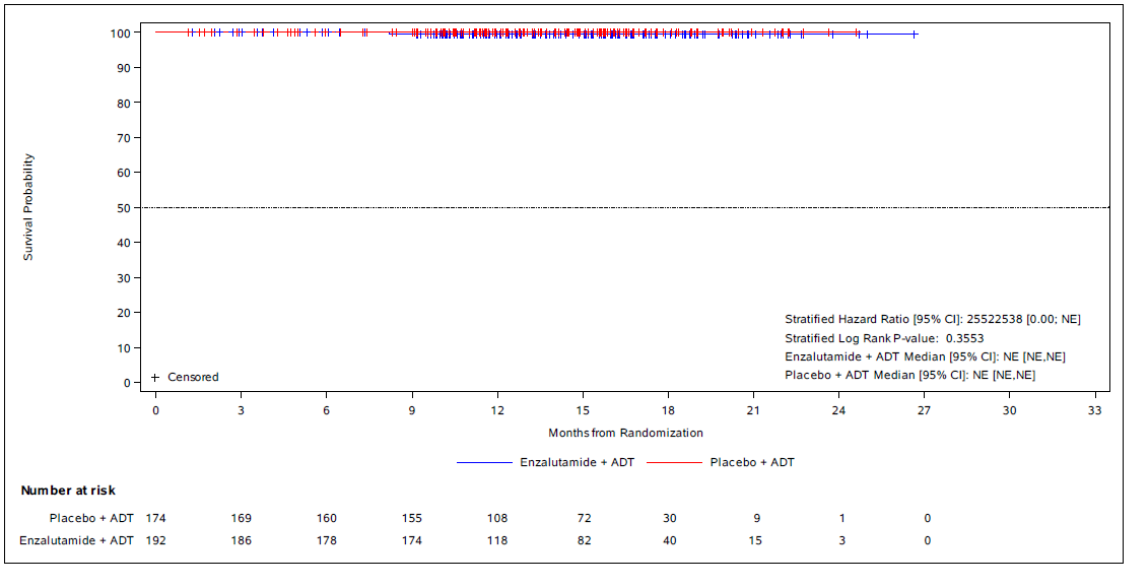


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

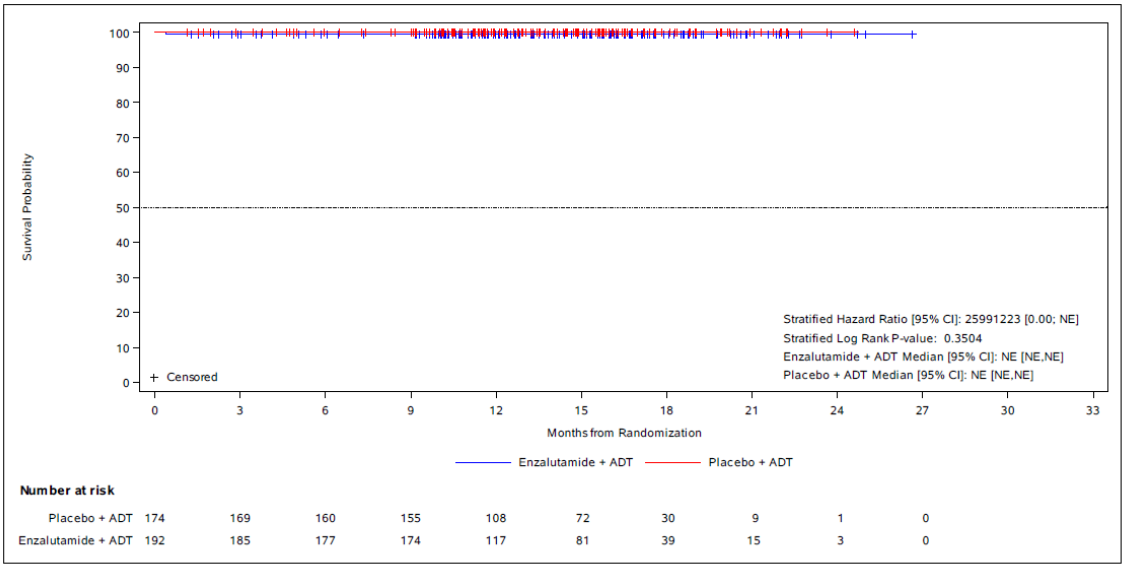


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Angioödem“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Schlussfolgerung zu Angioödemen in den Studien ARCHES und ENZAMET

Sowohl in der Studie ARCHES als auch in der Studie ENZAMET ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens eines Angioödems.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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 von besonderem Interesse – Ausschlag					
ARCHES	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449
nicht schwer	9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449
schwer	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht;
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Ausschlag wies ein geringfügig höherer Anteil an Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (4,7 %) einen Ausschlag auf als in der Placebo + ADT-Gruppe (1,1 %). Mit einer *Hazard Ratio* von 4,24 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (95 %-KI [0,91; 19,68], p = 0,0449). Da alle aufgetretenen Ereignisse nicht schwer waren, war das Ergebnis identisch zur Gesamtanzahl an aufgetretenen Ausschlägen in der Studie ARCHES.

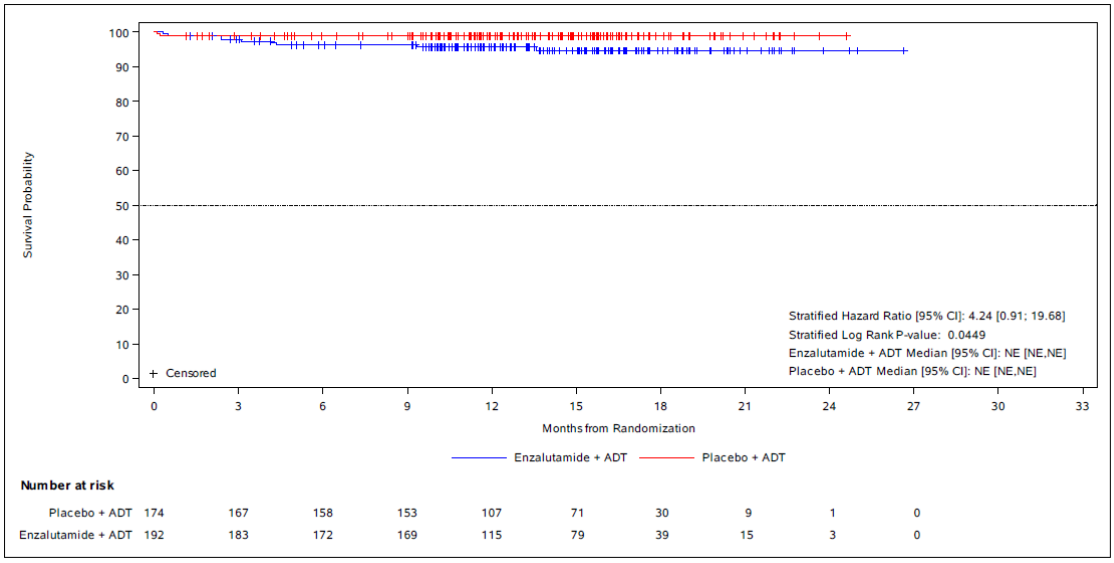


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag (Gesamt)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

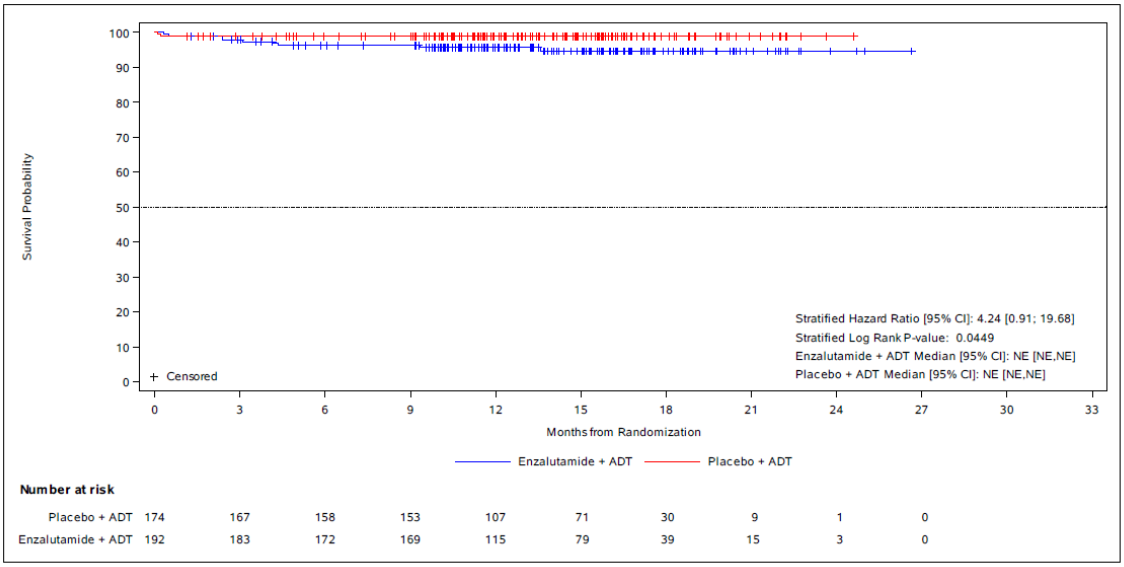


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (89)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	17 (39)	8,68 (7,2)	9 (30)	6,15 (6,8)	1,41 [0,47; 4,26] p = 0,5422
nicht schwer	17 (39)	8,68 (7,2)	9 (30)	6,15 (6,8)	1,41 [0,47; 4,26] p = 0,5422
schwer	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.
schwer-wiegend	0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 wiesen insgesamt mehr Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (17/203; 8,4 %) ein unerwünschtes Ereignis eines Ausschlags auf als im Vergleichsarm (9/200; 4,5 %). Diese konnten alle der Kategorie „nicht schwer“ zugeordnet werden. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eines Ausschlags aufgetreten sind, wird nachfolgend auf die Darstellung der Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Schlussfolgerung zu Ausschlägen in den Studien ARCHES und ENZAMET

In Bezug auf das Auftreten von Ausschlägen konnte lediglich in der Studie ARCHES ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT für die Gesamtanzahl an Ereignissen sowie die nicht schweren Fälle beobachtet werden. Dies konnte bei längerer Beobachtungsdauer in der Studie ENZAMET nicht bestätigt werden. In beiden Studien traten keine schweren und schwerwiegenden Ereignisse auf.

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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgte ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

Für den vorliegenden Endpunkt können Meta-Analysen nur für die nachfolgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (siehe Abbildung 221 bis Abbildung 224) dargestellt werden. In den restlichen Fällen war ein gemeinsamer Effektschätzer aufgrund von null Ereignissen je Behandlungsarm nicht berechenbar, sodass auf die Darstellung verzichtet wird.

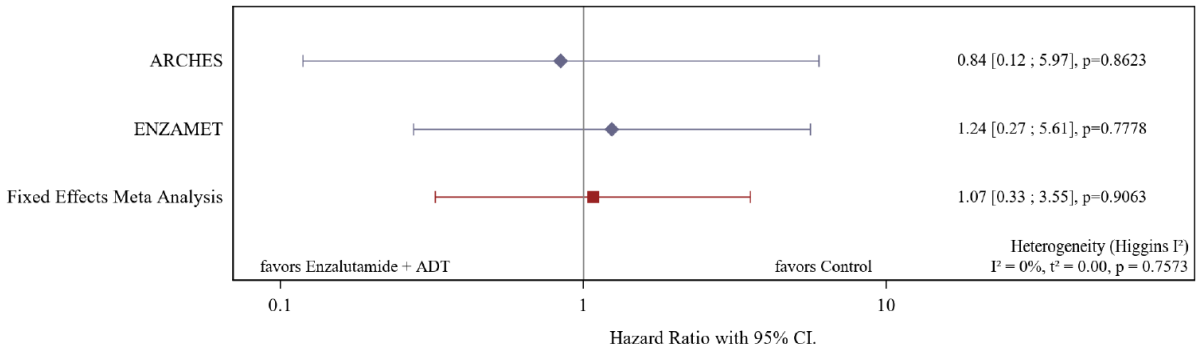


Abbildung 221: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Ischämische Herzerkrankung“
Quelle: entnommen aus (92)

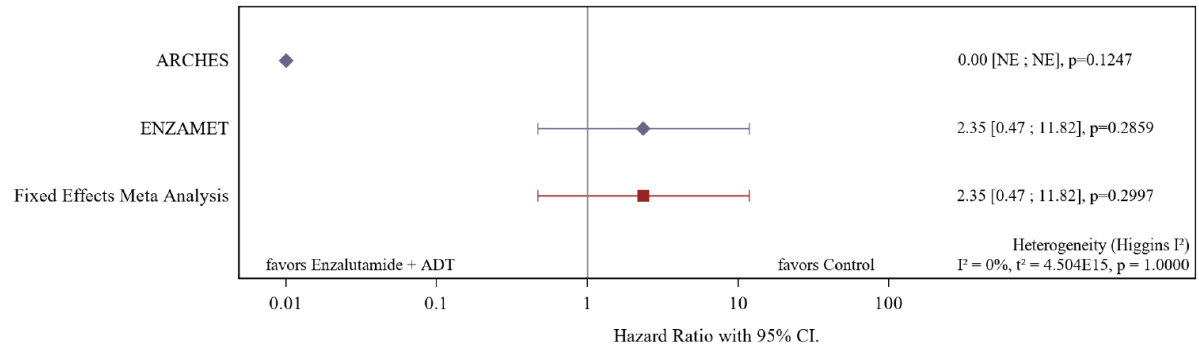


Abbildung 222: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“
Quelle: entnommen aus (92)

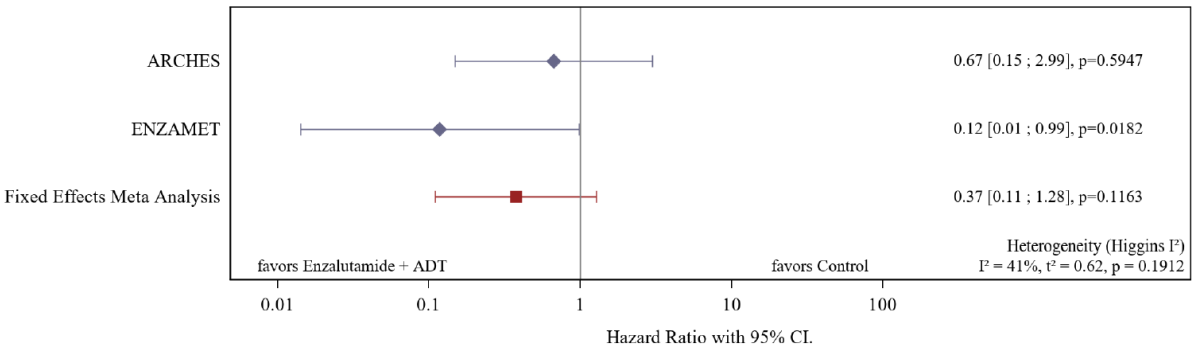


Abbildung 223: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zweite primäre maligne Erkrankung“
Quelle: entnommen aus (92)

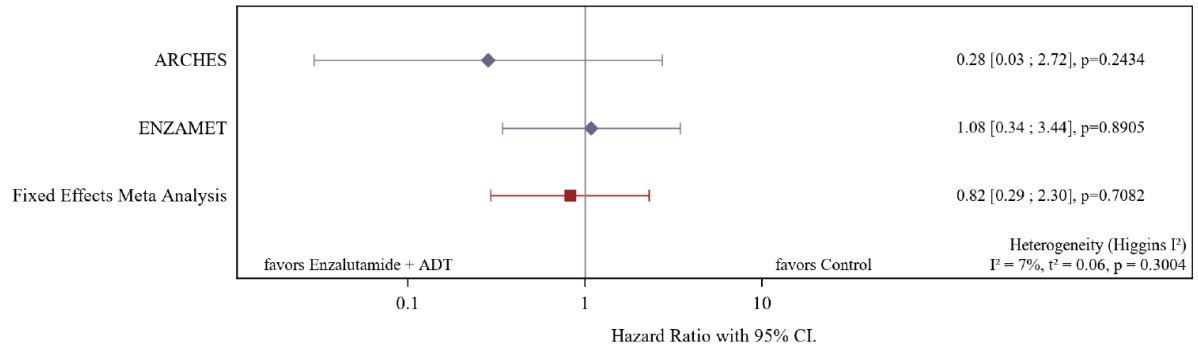


Abbildung 224: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Fraktur“
Quelle: entnommen aus (92)

Für die durchgeführten Meta-Analysen konnte bei fehlender bzw. wahrscheinlich unbedeutender Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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 4-156: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die individuellen UE 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, 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. UE, 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) • Gefäßerkrankungen (SOC) o Hitzewallung (PT) o Peripheres Ödem (PT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a] o Nasopharyngitis (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: • keine SUE, 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: • keine 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 sowie eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast 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	UE wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben definiert. Die individuellen UE 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:

Studie	Operationalisierung
	• UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; • Schwere UE und SUE, 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) • Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)[a] o Schmerzen in den Extremitäten (PT) • Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) o Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT) o Geschmacksstörung (PT) o *Restless-Legs*-Syndrom (PT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a] o Hautinfektion (PT) • Untersuchungen (SOC)[a] o ALT erhöht (PT) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) o Sturz (PT) • Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) 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: • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) SUE, 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: • keine 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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (mS*afety*-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).

Studie	Operationalisierung
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*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-157: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	niedrig	nein	nein	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 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. (1)

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).

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 SOC/PT

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „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**		**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]**
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)					
ARCHES	78/192 (40,6)	n. e. [17,94; n. e.]	54/174 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,00; 2,00] p = 0,0494
Gefäßerkrankungen (SOC)					
ARCHES	85/192 (44,3)	n. e. [8,31; n. e.]	49/174 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [1,25; 2,55] p = 0,0011
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)					
ARCHES	72/192 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/174 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [1,19; 2,58] p = 0,0038
Gefäßerkrankungen (SOC) – Peripheres Ödem (PT)					
ARCHES	3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/174 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,08; 1,03] p = 0,0409
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Nasopharyngitis (PT)					
ARCHES	12/192 (6,3)	n. e. [24,54; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [21,19; n. e.]	3,54 [0,99; 12,61] p = 0,0375

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

In der Studie ARCHES konnten bei systematischer Auswertung der UE nach SOC und PT insgesamt fünf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Während sich unter Enzalutamid + ADT ein signifikant geringeres Auftreten an peripheren Ödemen (PT) zeigte (HR = 0,28 (95 %-KI [0,08; 1,03]), p = 0,0409), war das Auftreten an Hitzewallungen (PT; HR = 1,76 (95 %-KI [1,19; 2,58]), p = 0,0038) sowie der Gesamtanzahl an Ereignissen innerhalb der SOC Gefäßerkrankungen (HR = 1,79 (95 %-KI [1,25; 2,55]), p = 0,0011) signifikant erhöht. Zudem ergab sich unter Enzalutamid + ADT ein signifikant häufigeres Auftreten in der SOC der Allgemeinen Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (HR = 1,42 (95 %-KI [1,00; 2,00]), p = 0,0494) sowie dem PT Nasopharyngitis (HR = 3,54 (95 %-KI [0,99; 12,61]), p = 0,0375), welches zur SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen gehört.

In Bezug auf die systematischen Auswertungen der schweren und schwerwiegenden SOC und PT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

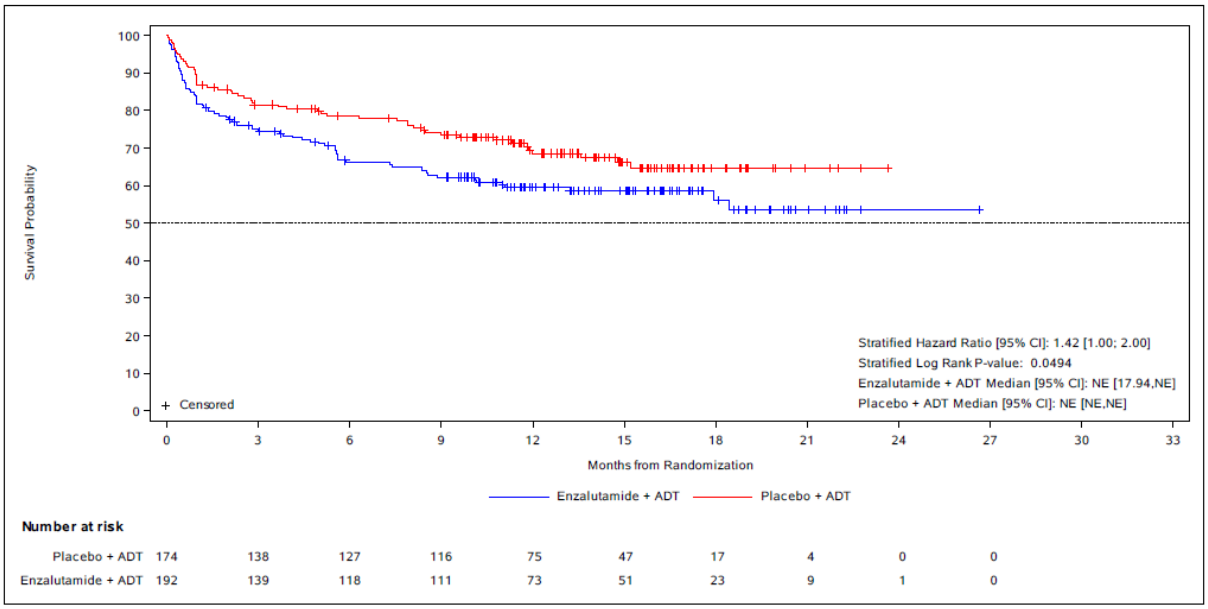


Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (93)

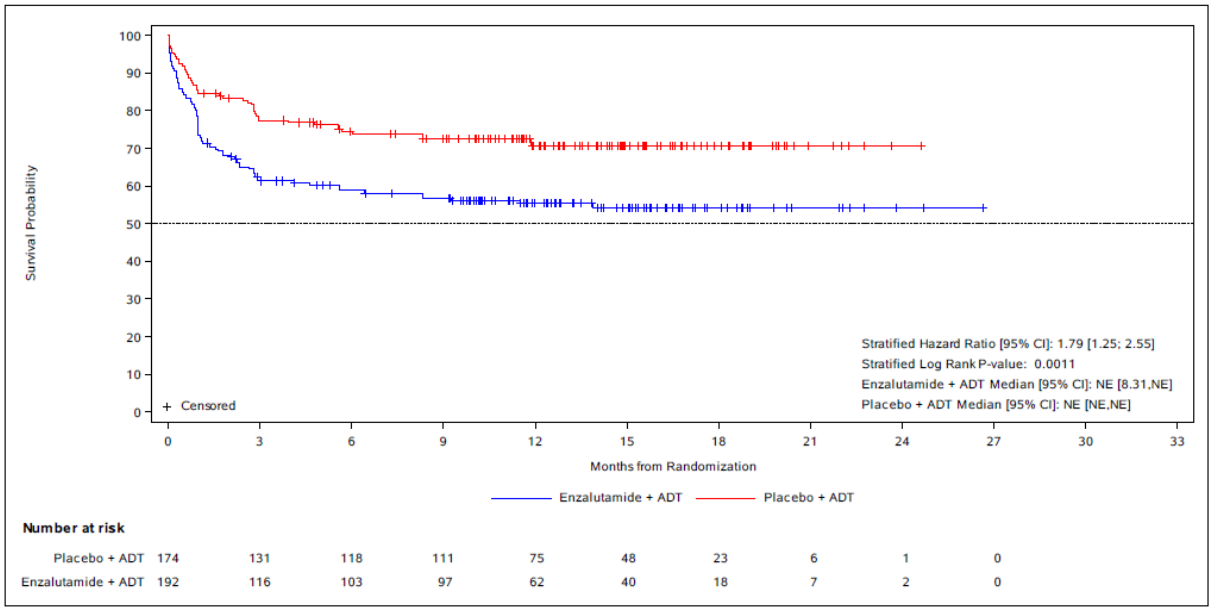


Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (93)

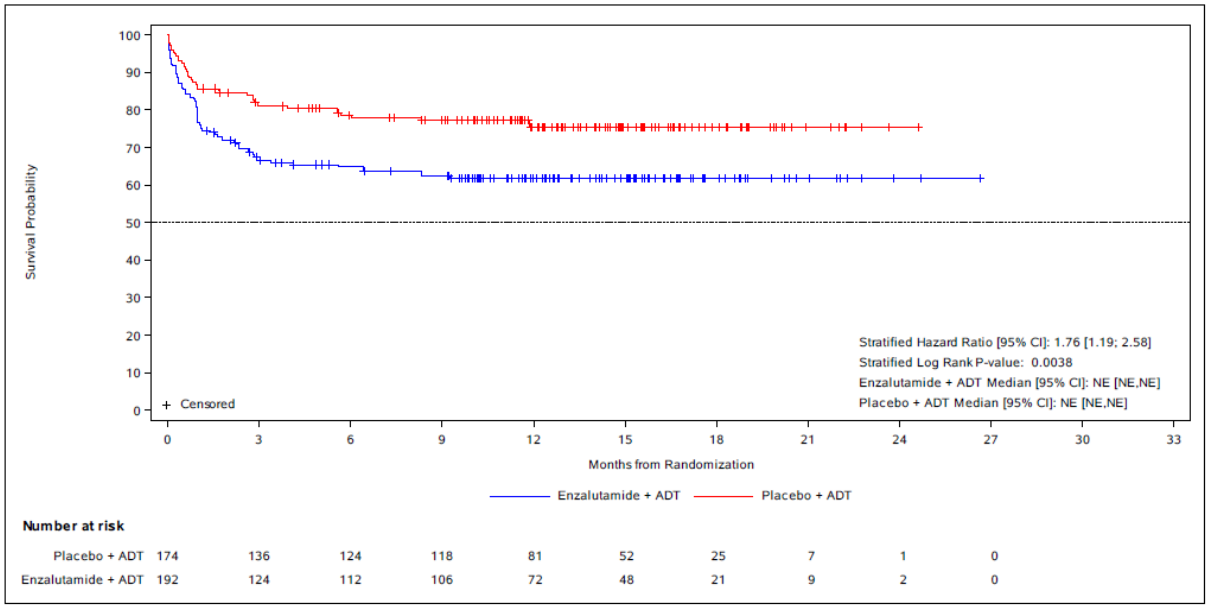


Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Hitzewallung (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (93)

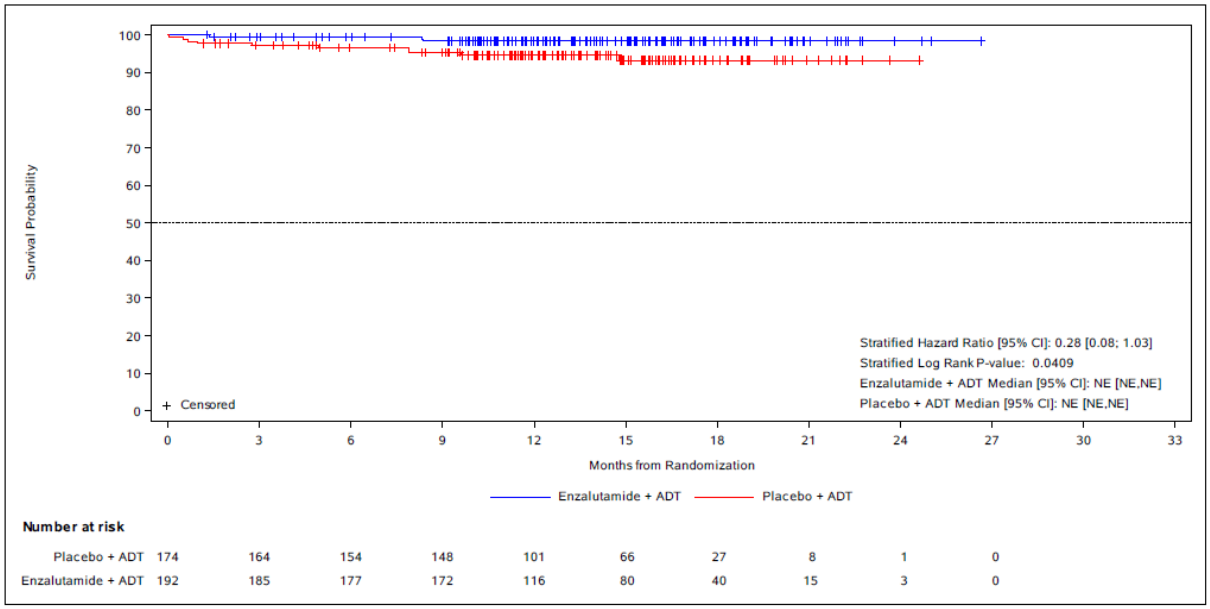


Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Peripheres Ödem (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (93)

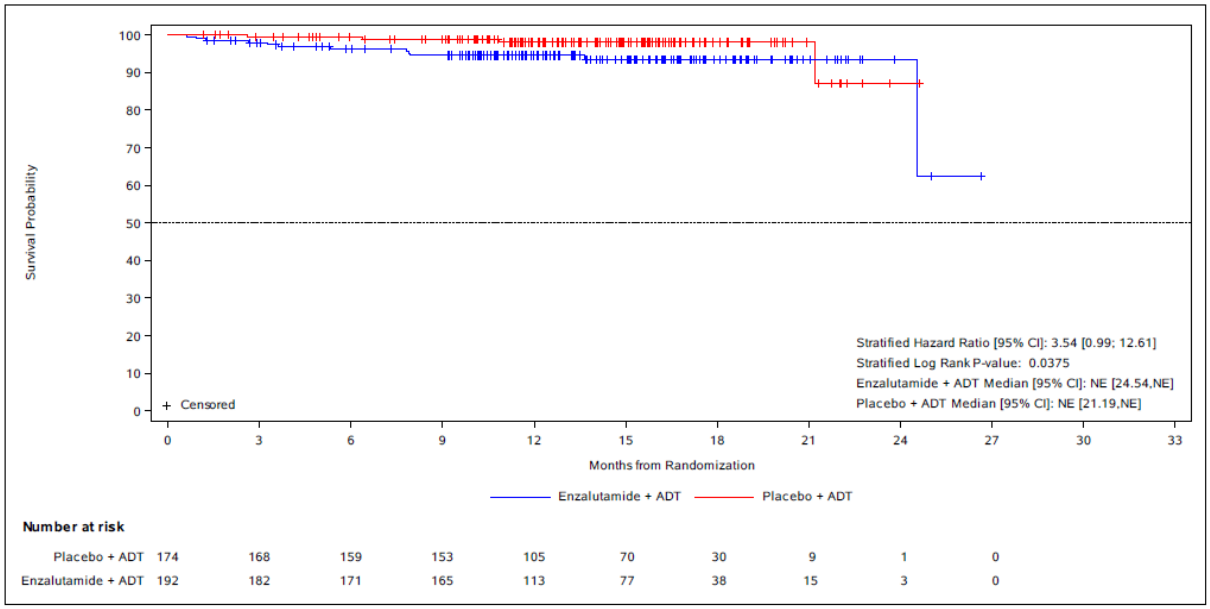


Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Nasopharyngitis (PT)“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (93)

Tabelle 4-159: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	167 (1.224)	232,75 (224,7)	126 (668)	159,94 (151,1)	1,46 [1,14; 1,86] p = 0,0028
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)					
ENZAMET	153 (952)	177,57 (174,8)	97 (472)	110,85 (106,8)	1,60 [1,21; 2,12] p = 0,0010
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)					
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT)					
ENZAMET	33 (105)	17,98 (19,3)	27 (40)	9,27 (9,1)	1,94 [1,02; 3,70] p = 0,0445
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
ENZAMET	108 (665)	134,66 (122,1)	81 (342)	79,49 (77,4)	1,69 [1,14; 2,51] p = 0,0091
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
ENZAMET	114 (670)	154,65 (123,0)	73 (406)	91,71 (91,9)	1,69 [1,11; 2,56] p = 0,0146
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)					
ENZAMET	22 (87)	17,31 (16,0)	6 (27)	5,10 (6,1)	3,39 [1,13; 10,18] p = 0,0294
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)					
ENZAMET	13 (35)	6,42 (6,4)	1 (1)	0,23 (0,2)	28,39 [3,87; 208,48] p = 0,0011
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs*-Syndrom (PT)					
ENZAMET	12 (47)	8,69 (8,6)	1 (4)	0,68 (0,9)	12,74 [2,39; 68,06] p = 0,0030
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Hautinfektion (PT)					
ENZAMET	10 (10)	1,83 (1,8)	10 (18)	4,07 (4,1)	0,45 [0,21; 0,98] p = 0,0440
Untersuchungen (SOC)					
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)					
ENZAMET	5 (7)	1,36 (1,3)	16 (26)	7,06 (5,9)	0,19 [0,06; 0,61] p = 0,0051

Endpunkt Studie	Enzalutamid + ADT		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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 Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
ENZAMET	66 (334)	64,70 (61,3)	45 (138)	29,15 (31,2)	2,22 [1,31; 3,76] p = 0,0031
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
ENZAMET	54 (123)	23,00 (22,6)	31 (47)	10,43 (10,6)	2,21 [1,33; 3,67] p = 0,0024
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)					
ENZAMET	25 (46)	8,25 (8,4)	13 (15)	3,42 (3,4)	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
ENZAMET	14 (35)	7,33 (6,4)	7 (9)	1,96 (2,0)	3,75 [1,15; 12,18] p = 0,0281

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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; 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.

Innerhalb der Expositionszeit-adjustierten Analysen konnten insgesamt vierzehn statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Von diesen zeigte sich bei den PTs – Hautinfektion (IRR = 0,45 (95 %-KI [0,21; 0,98]), p = 0,0440) der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erhöhung der ALT (IRR = 0,19 (95 %-KI [0,06; 0,61]), p = 0,0051) sowie in der SOC – Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT.

Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT konnten unter anderem in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ – insbesondere „Fatigue (PT) –, „Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)“ (nur das PT „Schmerzen in den Extremitäten“), „Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ („Erinnerungsvermögen eingeschränkt [PT]“, „Geschmacksstörung [PT]“, „*Restless-Legs Syndrom* [PT]“), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“, der „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ („Sturz [PT]“) sowie der „Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths (SOC)“ beobachtet werden.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT

Tabelle 4-160: 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		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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 Nervensystems (SOC)					
ENZAMET	15 (30)	7,44 (5,5)	7 (8)	2,02 (1,8)	3,69 [1,10; 12,33] p = 0,0339

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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; SOC: *System Organ Class*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.

Hinsichtlich der UE nach CTCAE ≥ 3 nach SOC und PT ergab sich in der Studie ENZAMET unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionsdauern insgesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hierbei kam es unter Enzalutamid + ADT zu einem vermehrten Auftreten an Ereignissen, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet werden (IRR = 3,69 (95 %-KI [1,10; 12,33]), p = 0,0339).

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Tabelle 4-161: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ARCHES

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *System Organ Class (SOC)* *Preferred Terms (PT)*	**ARCHES**	
	Enzalutamid + ADT (N = 192)	**Placebo + ADT (N = 174)**
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0 %)	4 (2,3 %)
Anfall	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Schwindelgefühl	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Kopfschmerzen	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Fatigue	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Arthralgie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Pathologische Frakturen	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,0 %)	1 (0,6 %)
Blasenkrebs	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Progression der malignen Neoplasie	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Dünndarmobstruktion	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Angina pectoris instabil	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Vorhofflattern	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Leberfunktion anomal	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Gelbsucht cholestatisch	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Bronchitis	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Sepsis	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Harnwegsinfekt	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Untersuchungen	3 (1,6 %)	0 (0,0 %)

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *System Organ Class (SOC)* *Preferred Terms (PT)*	**ARCHES**	
	Enzalutamid + ADT (N = 192)	**Placebo + ADT (N = 174)**
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Gewicht erniedrigt	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)
Lungenembolie	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Aspirationspneumonie	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Verkehrsunfall	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Verminderter Appetit	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Dehydratation	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Angst	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)

Quellen: (86)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-162: Deskriptive Darstellung der Gründe für einen „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in der Studie ENZAMET

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *System Organ Class (SOC)* *Preferred Terms (PT)*	**ENZAMET**	
	Enzalutamid + ADT (N = 203)	**NSAA + ADT (N = 200)**
Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,4 %)	0 (0,0 %)
Anfall	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Apoplektischer Insult	2 (1,0 %)	0 (0,0 %)
Rückenmarkskompression	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Querschnittslähmung	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)
Herzinsuffizienz	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Vorhofflimmern	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Vorhofflattern	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Tachykardie supraventrikulär	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Akute myeloische Leukämie	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Plötzlicher Tod	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Rückenschmerzen	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Hämaturie	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Aspirationspneumonie	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)

Quellen: (94)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgte ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

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 4-163: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UE (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 *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast 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	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UE (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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (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).
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-164: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) 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 „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) 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. 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. (1)

Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) 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 „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „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 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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]**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse					
ARCHES	172/192 (89,6)	0,95 [0,72; 1,08]	146/174 (83,9)	2,56 [0,95; 2,79]	1,43 [1,14; 1,80] p = 0,0016
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ARCHES	172/192 (89,6)	0,95 [0,72; 1,08]	146/174 (83,9)	2,56 [0,95; 2,79]	1,43 [1,15; 1,80] p = 0,0016

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 89,6 % (172/192) in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe sowie 83,9 % (146/174) in der Kontrollgruppe ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines nicht schweren UE betrug 0,95 Monate (95 %-KI [0,72; 1,08]) unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT und 2,56 Monate (95 %-KI [0,95; 2,79]) in der Placebo + ADT-Gruppe. Bei einer *Hazard Ratio* von 1,43 (95 %-KI [1,14; 1,80], p = 0,0016) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

Das Ergebnis im Rahmen der Studie ARCHES konnte hinsichtlich der progressionsbereinigten Analyse bestätigt werden (HR = 1,43 (95 %-KI [1,15; 1,80]), p = 0,0016).

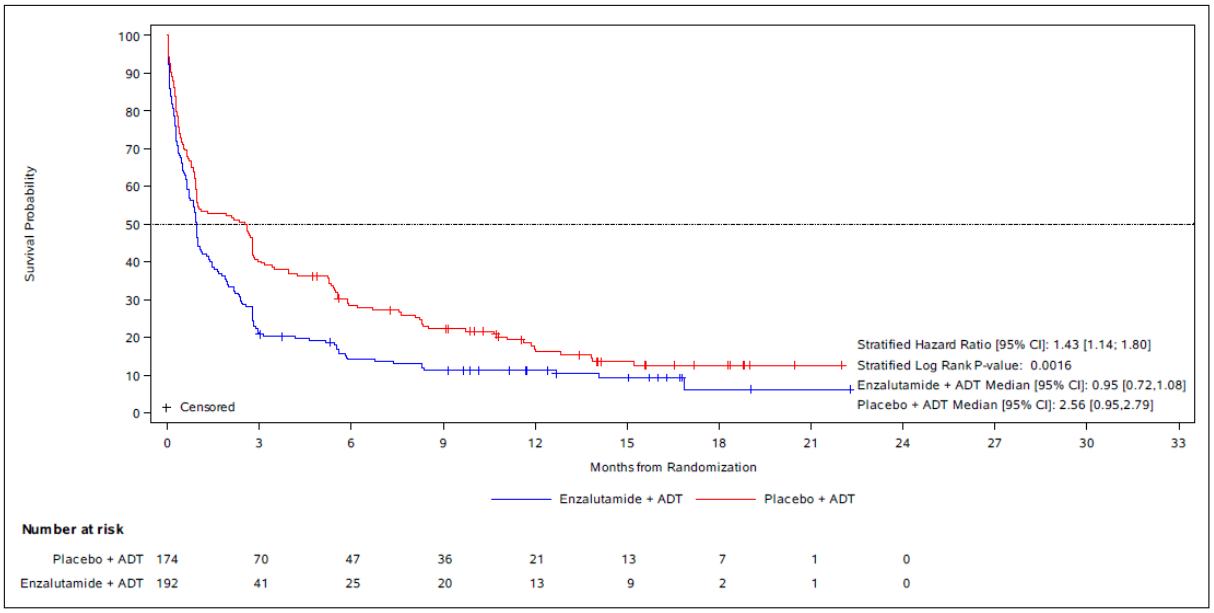


Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

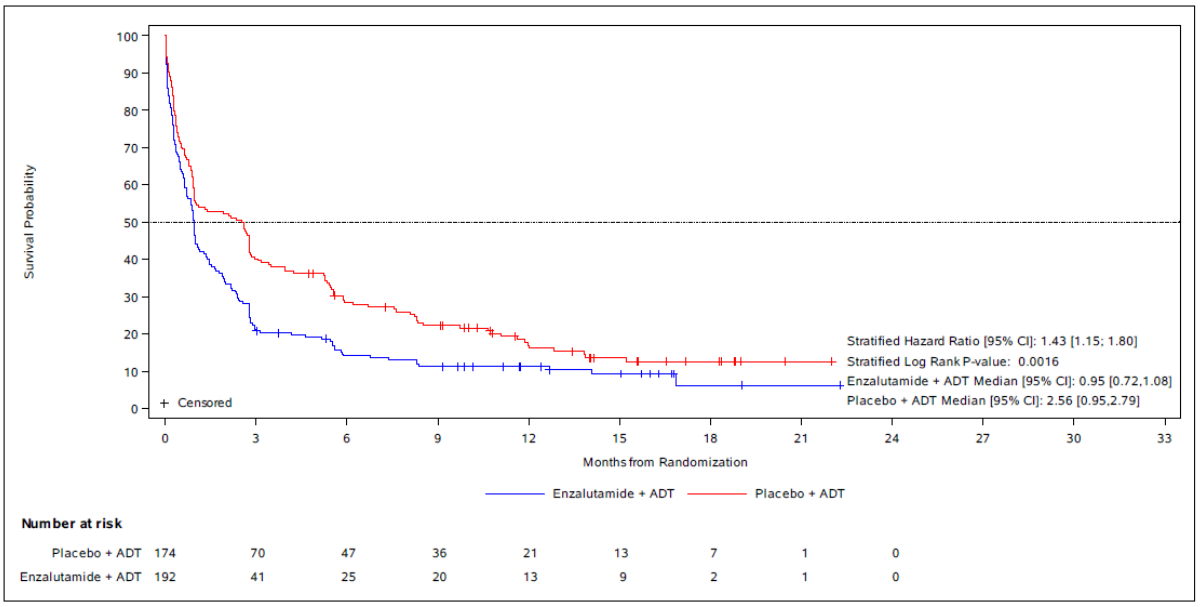


Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

Tabelle 4-166: 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		NSAA + ADT		Enzalutamid + ADT vs. 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	200 (7.696)	1.504,52 (1.412,7)	190 (5.113)	1.200,16 (1.156,9)	1,25 [1,05; 1,50] p = 0,0129
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	200 (7.648)	1.496,47 (1.403,9)	190 (5.089)	1.194,16 (1.151,5)	1,25 [1,05; 1,50] p = 0,0134

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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 Enzalutamid-Behandlungsarm mit einem Anteil von 98,5 % (200/203) und im Kontrollarm mit einem geringfügig niedrigeren Anteil von 95,0 % (190/200) ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) unerwünschtes Ereignis. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse auf Basis der Anzahl an aufgetretenen Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (IRR = 1,25 (95 %-KI [1,05; 1,50]), p = 0,0129) zuungunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum NSAA + ADT-Arm. Das Ergebnis wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt.

Zusammenfassende Bewertung der Studie ARCHES und ENZAMET

In den Studien ARCHES und ENZAMET zeigten sich unabhängig von den unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT in Bezug auf die nicht schweren unerwünschten Ereignisse.

Da die nicht schweren unerwünschten Ereignisse jedoch ähnlich wie die übergeordneten unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse enthalten, werden diese lediglich ergänzend dargestellt und nicht in die Ableitung zum Zusatznutzen einbezogen.

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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgte ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

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 4-167: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UE (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 schwere UE (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 *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben sowie eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast 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	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die Schwere aller UE (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 schwere UE (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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der UE, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-168: 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 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“ 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. (1)

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).

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 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**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	43/192 (22,4)	n. e. [21,98; n. e.]	46/174 (26,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,54; 1,24] p = 0,3402
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ARCHES	41/192 (21,4)	n. e. [21,98; n. e.]	41/174 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,57; 1,35] p = 0,5410

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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 (22,4 %) als in der Placebo + ADT-Gruppe (26,4 %) ein UE nach CTCAE Grad ≥ 3 aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR = 0,82 (95 %-KI [0,54; 1,24]), p = 0,3402).

Das Ergebnis der Primäranalyse in der Studie ARCHES wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt, in der ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte (HR = 0,87 (95 %-KI [0,57; 1,35]), p = 0,5410).

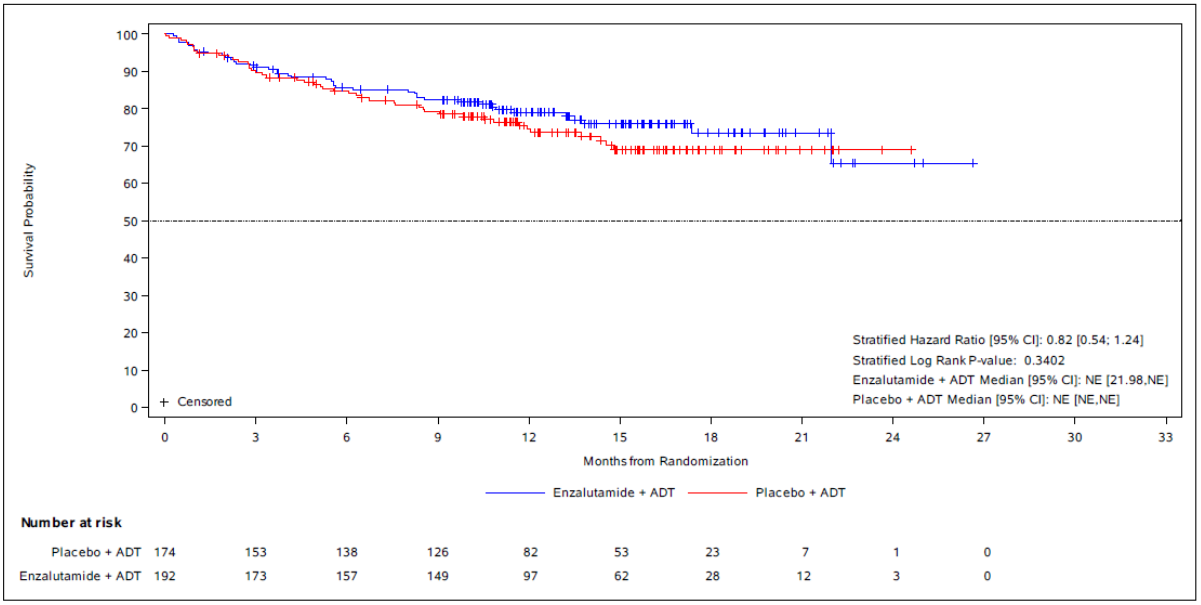


Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

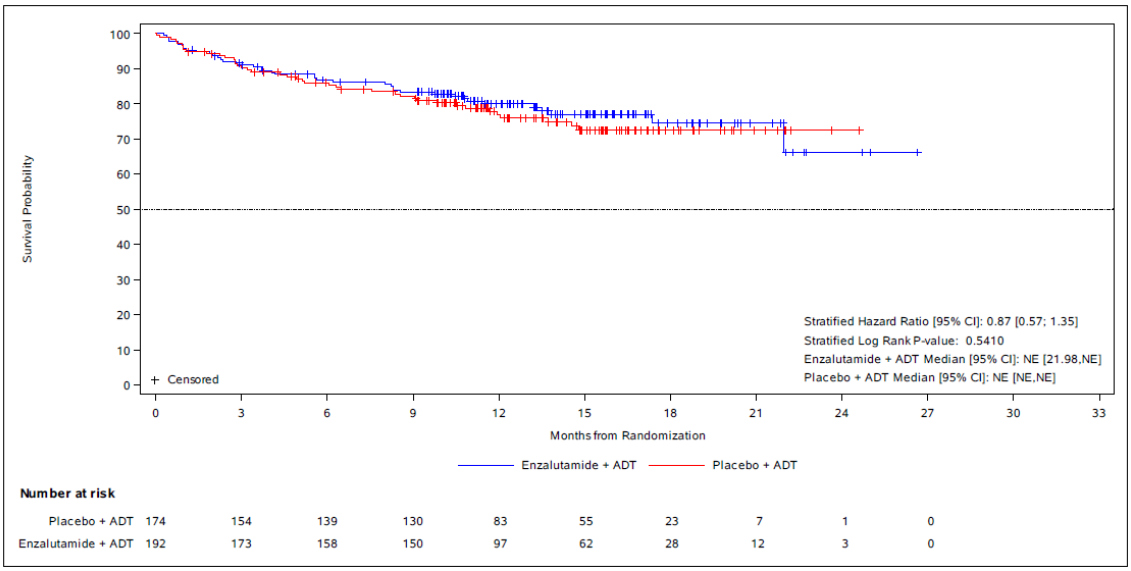


Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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	103 (268)	61,12 (49,2)	67 (179)	46,05 (40,5)	1,33 [0,90; 1,97] p = 0,1582
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ENZAMET	102 (266)	60,80 (48,8)	66 (172)	44,15 (38,9)	1,38 [0,93; 2,05] p = 0,1140

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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) UE wiesen in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein wenig mehr als die Hälfte aller Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm mit einem Anteil von 50,7 % (103/203) auf. Im Kontrollarm war dieser Anteil mit 33,5 % (67/200) niedriger. Unter Berücksichtigung der Expositionsdauer ergab sich sowohl im Rahmen der Primäranalyse (IRR = 1,33 (95 %-KI [0,90; 1,97]), p = 0,1582) als auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung (IRR = 1,38 (95 %-KI [0,93; 2,05]), p = 0,1140) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassende Bewertung der Studie ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 konnten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den jeweiligen Studien ARCHES und ENZAMET keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet 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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgte ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

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 4-171: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 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. 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 Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben sowie eine bestätigte Metastasierung zu Studienbeginn und niedrige Tumorlast 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	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.

Studie	Operationalisierung
	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 Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (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).
Abkürzungen: m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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. 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. (1)

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. 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).

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 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

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	29/192 (15,1)	n. e. [21,98; n. e.]	38/174 (21,8)	n. e. [21,13; n. e.]	0,65 [0,40; 1,05] p = 0,0765
ENZAMET	72/203 (35,5)	n. e. [41,40; n. e.]	47/200 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,93; 1,96] p = 0,1187
Meta-Analyse					1,03 [0,76; 1,38] p = 0,8698 I^2 = 82 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
ARCHES	24/192 (12,5)	n. e. [22,70; n. e.]	28/174 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,41; 1,24] p = 0,2273
ENZAMET	71/203 (35,0)	n. e. [41,40; n. e.]	45/200 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,94; 2,01] p = 0,0977
Meta-Analyse					1,11 [0,81; 1,52] p = 0,5040 I^2 = 73 %

Quelle: (65, 86, 90)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); Datenschnitt: 28.02.2019 (Studie ENZAMET)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (vorherige Docetaxel-Behandlung [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
b: ENZAMET: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; 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 15,1 % (29/192) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 21,8 % (38/174) 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 = 0,65 (95 %-KI [0,40; 1,05]), p = 0,0765).

Bei Betrachtung der progressionsbereinigten Auswertung in der Studie ARCHES wiesen 12,5 % der Patienten unter Enzalutamid + ADT sowie 16,1 % der Patienten in der Kontrollgruppe ein SUE auf, ohne jedoch ebenfalls eine statistische Signifikanz zu erreichen (HR = 0,71 (95 %-KI [0,41; 1,24]), p = 0,2273).

Innerhalb der Studie ENZAMET war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT eine etwas höhere Rate (35,5 %) an SUE im Vergleich zur NSAA + ADT-Gruppe (23,5 %) zu beobachten. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,35 (95 %-KI [0,93; 1,96]), p = 0,1187).

Auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE in der Studie ENZAMET konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR = 1,38 (95 %-KI [0,94; 2,01]), p = 0,0977). Die Auswertung unterstützte somit die Ergebnisse der Primäranalyse.

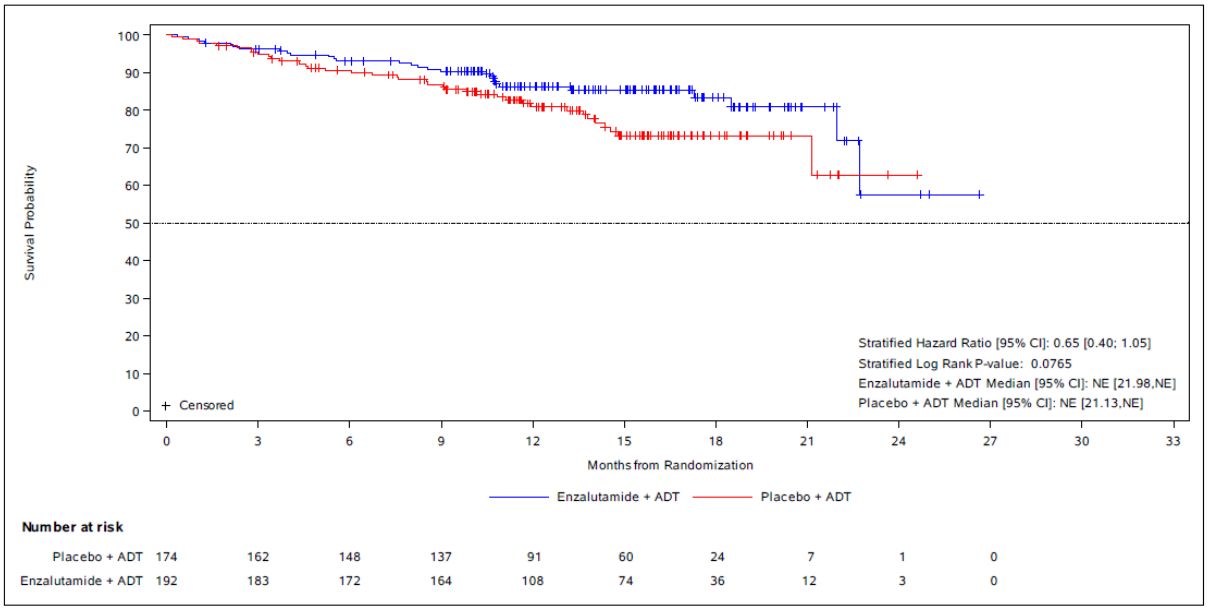


Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

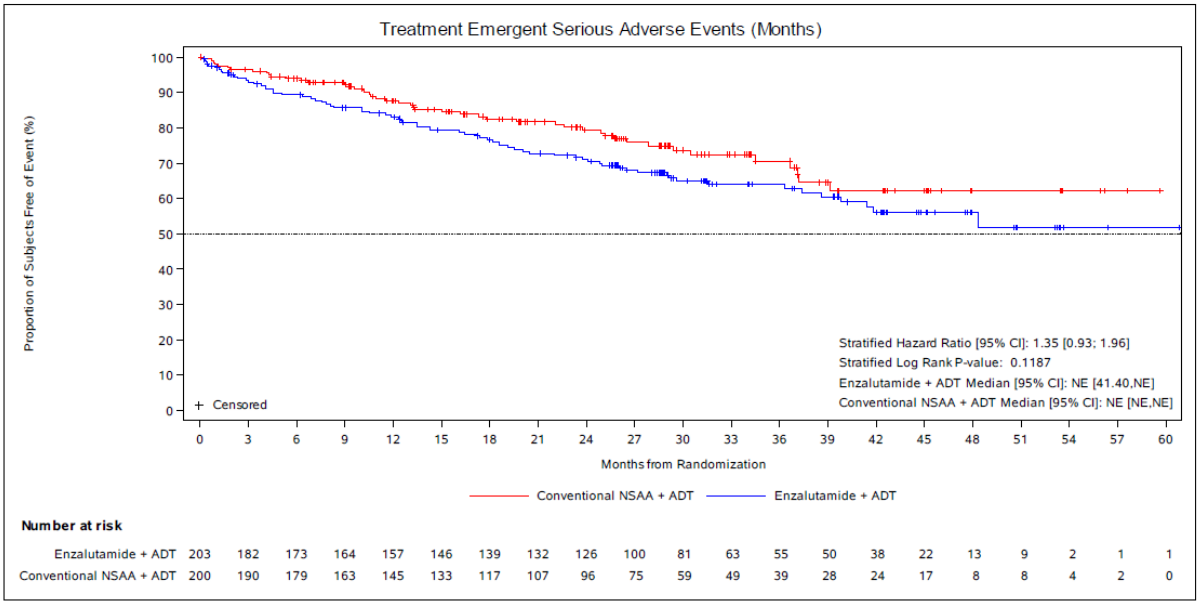


Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

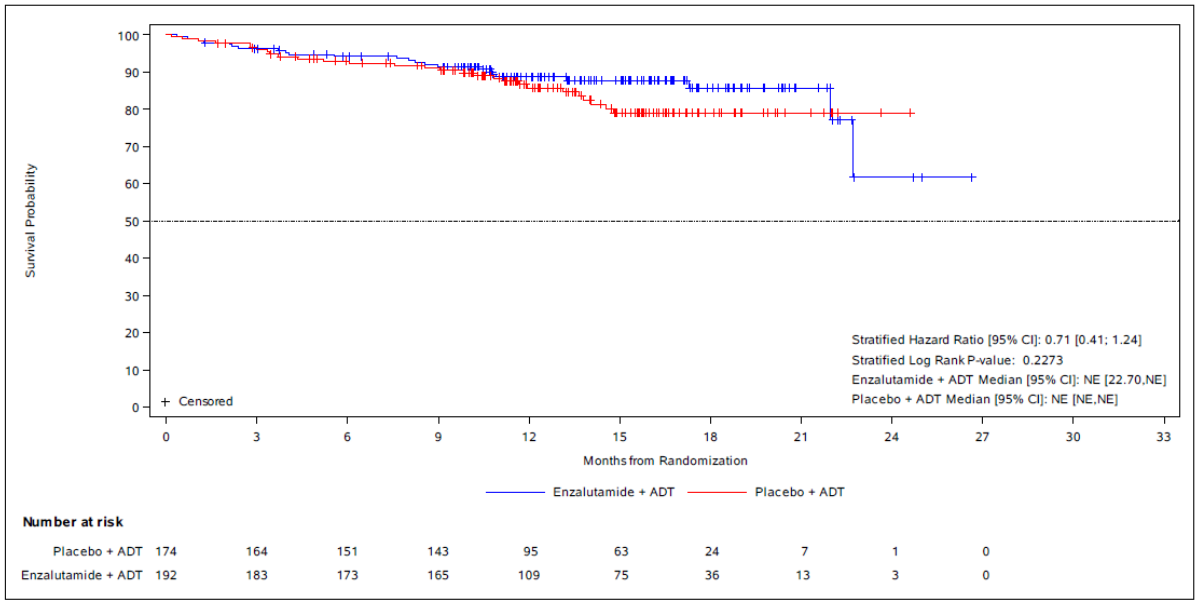


Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

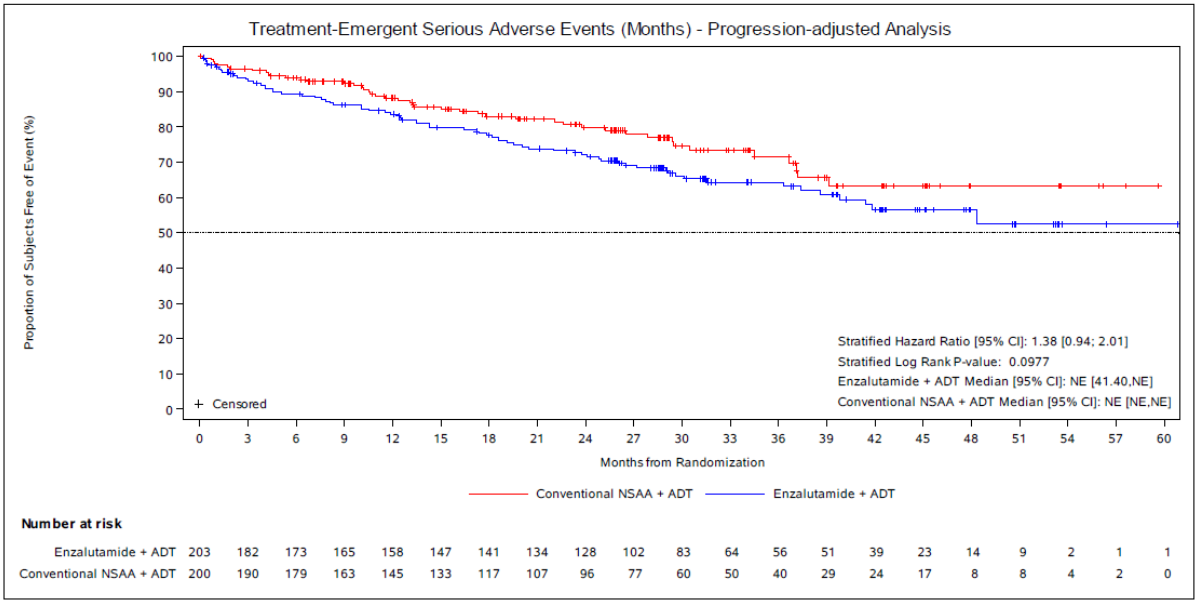


Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (91)

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.

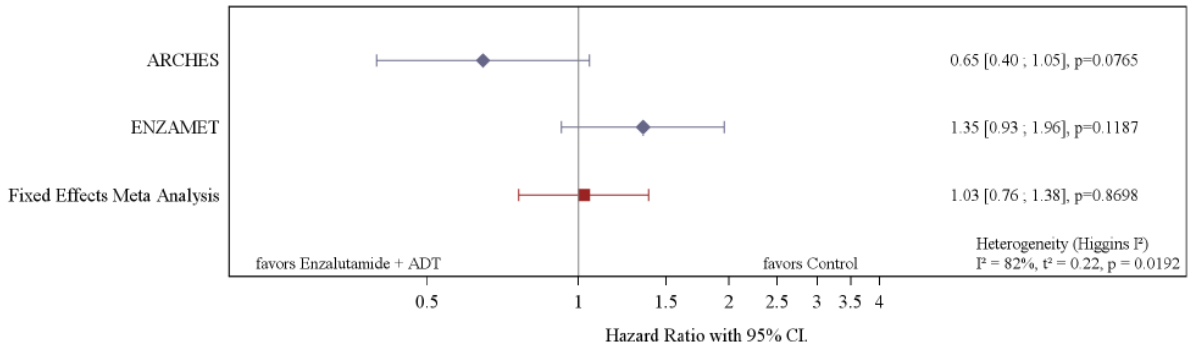


Abbildung 238: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“
Quelle: entnommen aus (68)

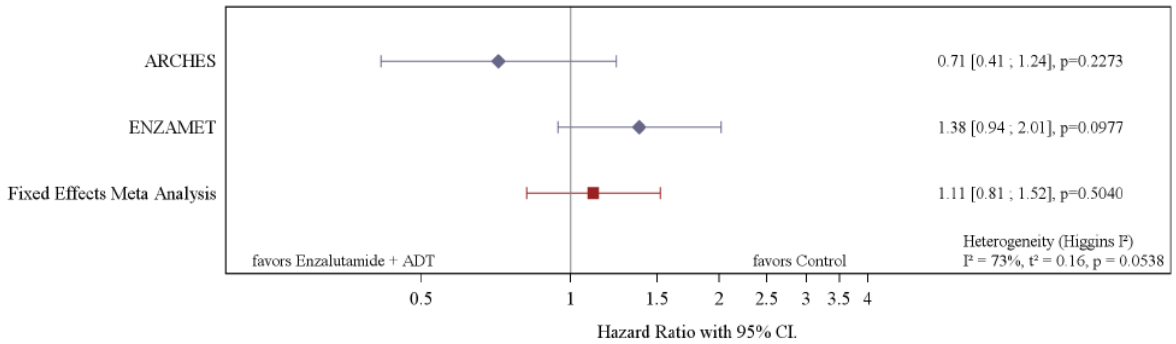


Abbildung 239: *Forest-Plot* der Meta-Analyse zum Endpunkt „Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“
Quelle: entnommen aus (68)

Im Rahmen der Meta-Analyse unter Einbeziehung der Studien ARCHES und ENZAMET zeigte sich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,03 (95 %-KI [0,76; 1,38]), p = 0,8698) bei Vorliegen von einer substanziellen Heterogenität (I^2 = 82 %; p = 0,0192; siehe Abbildung 238). Dieses Ergebnis bestätigte sich hinsichtlich der progressionsbereinigten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (HR = 1,11 (95 %-KI [0,81; 1,52]), p = 0,5040; I^2 = 73 %; p = 0,0538; siehe Abbildung 239).

Die jeweilige Meta-Analyse wird basierend auf der bedeutenden Heterogenität sowie der nicht gleichgerichteten Effektrichtungen innerhalb der Einzelstudien nur ergänzend dargestellt. Die Betrachtung der Einzelstudien im Rahmen der Ableitung zum Zusatznutzen führt insgesamt zu keinem abweichenden Ergebnis, da diese jeweils keine statistische Signifikanz aufweisen.

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 von 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 4-174: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARCHES	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben sowie eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast zu Studienbeginn aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 14.10.2018 unter Verwendung der UE, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
ENZAMET	UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Berücksichtigung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der Patienten, welche mindestens eine Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen (m*Safety*-Population). Berücksichtigt wurde der erste Datenschnitt vom 28.02.2019 unter Verwendung der UE, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen inkl. der Sicherheitsnachbeobachtung aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).
Abkürzungen: m*Safety*: *Modified Safety*; 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 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von 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
ARCHES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ENZAMET	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 „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter 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 „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter 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. 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. (1)

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter 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 „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von 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 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*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]**
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse					
ARCHES	11/192 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/174 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,37; 1,91] p = 0,6753

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
a: ARCHES: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der m*Safety*-Population.

Zum Zeitpunkt der Analyse brach in der Studie ARCHES unter Enzalutamid + ADT (11/192; 5,7 %) ein etwas geringerer Anteil an Patienten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in der Placebo + ADT-Gruppe (12/174; 6,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen Enzalutamid + ADT und der Vergleichsgruppe konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (HR = 0,84 (95 %-KI [0,37; 1,91]), p = 0,6753).

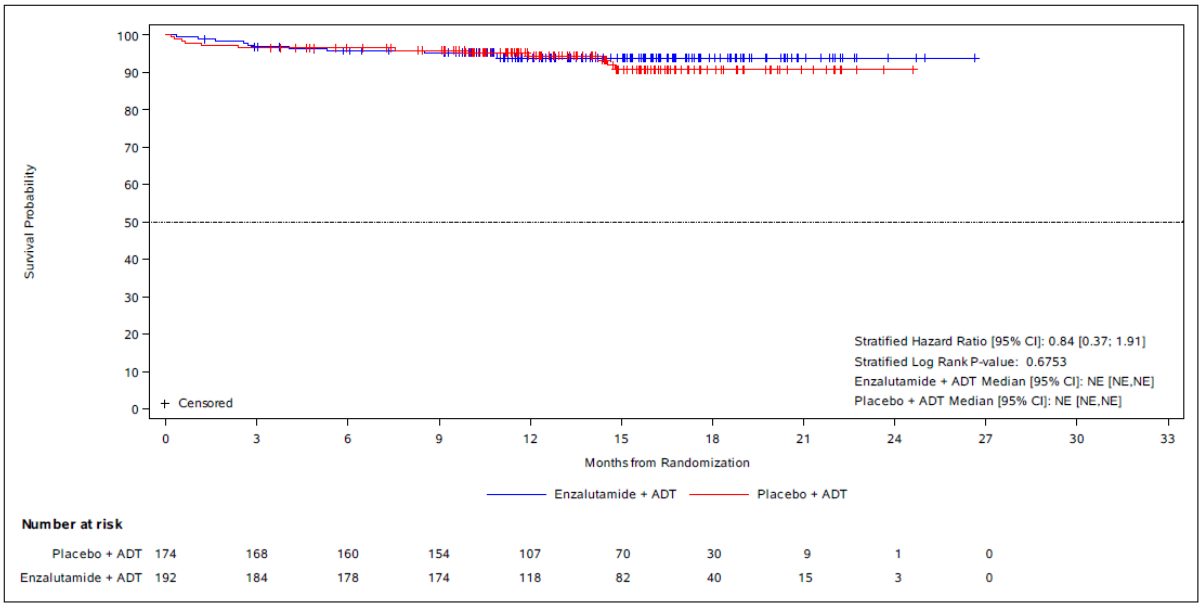


Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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 von unerwünschter Ereignisse					
ENZAMET	10 (12)	2,20 (2,2)	3 (3)	0,68 (0,7)	3,25 [0,91; 11,54] p = 0,0690

Quelle: (62, 88)

a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis

b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 544,8

c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 442,0

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.

Einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE trat in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des Datenschnittes in den beiden Studienarmen jeweils bei unter 5 % der Patienten auf. Im Behandlungsarm lag der Anteil dementsprechend bei 4,9 % (10/203) und im Kontrollarm mit 1,5 % (3/200) etwas niedriger. Im Rahmen der Expositionszeit-adjustierten Analyse auf Basis der Anzahl an aufgetretenen Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (IRR = 3,25 (95 %-KI [0,91; 11,54]), p = 0,0690) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Zusammenfassende Bewertung der Studie ARCHES und ENZAMET

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, ergab sich kein Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT im Vergleich zu ADT + ggf. NSAA in den beiden Studien ARCHES und ENZAMET.

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.

Im Rahmen der Studie ENZAMET wurde – mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – für die UE nicht das Start- und Enddatum des jeweiligen Ereignisses erfasst. Eine Berechnung von *Time-to-Event* Analysen ist aufgrund des fehlenden Start- und Enddatums der UE nicht möglich, weshalb zur Zeitadjustierung Analysen nach 100 Patientenjahren (Expositionszeit-adjustierte Analysen) ausgewertet wurden. In der Studie ARCHES liegen hingegen für alle Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen vor. Eine Meta-Analyse erfolgte ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen.

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 4-178 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Gesamtüberleben (OS)														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○●	n. d.	●	●	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	●	●	●	●
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)														
ARCHES	○	●○	●○	n. d.	●	●	●	●	●	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) - Sensitivitätsanalyse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatisches progressionsfreies Überleben														
ARCHES	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Zeit bis zur PSA-Progression														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○●	n. d.	●	●	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	●	●	●	●
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zur Schmerzprogression														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schmerz nach BPI-SF														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zur Kastrationsresistenz														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtansprechrate														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30														
ARCHES	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30														
ARCHES	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	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)														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse														
ARCHES	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ENZAMET	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	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.
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
Alter-2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
Alter-3 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
ECOG (0 vs. 1 bzw. 1–2)
Gleason Score (< 8 vs. ≥ 8)
Krankheitslokalisation (nur Knochen vs. nur Weichteilgewebe vs. Knochen und Weichteilgewebe)
PSA-Wert (≤ Median vs. > Median)
Vorheriger Docetaxel Gebrauch (ja vs. nein)
Vorherige ADT/Orchiektomie (ja vs. nein)
Antiresorptive Therapie (nein vs. ja)
ACE-27 (0–1 vs. 2–3)

Endpunkt Studie	**Alter**	**Region**	**Alter-2**	**Alter-3**	**ECOG**	***Gleason* Score**	**Krankheits-lokalisation**	**PSA-Wert**	**Vorheriger Docetaxel Gebrauch**	**Vorherige ADT/Or-chiektomie**	**Antiresorptive Therapie**	**ACE-27**	**Vorherige lokale Behandlung**	**Viszerale Erkrankung**
Vorherige lokale Behandlung (ja vs. fehlend)														
Viszerale Erkrankung (nein vs. ja)														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-183 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 4-179: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (mITT-Population)

Subgruppen Endpunkte	Region	Tumorlast	Alter-2	ECOG	*Gleason* Score	Krankheits-lokalisation	PSA-Wert	Vorheriger Docetaxel Gebrauch	Vorherige ADT/ Orchiektomie
Morbidität									
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	0,4816	–	0,6484	0,1144	0,8317	0,7599	0,0867	**0,0328**	0,9860
Quelle: (69) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben									

Subgruppen ohne signifikanten Interaktionstest sind in Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle 4-180: *A priori* Subgruppenanalyse zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES	**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]**
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)					
Vorheriger Docetaxel Gebrauch					
Ja	3/20 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/24 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,29; 7,16] p = 0,6526
Nein	10/174 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/151 (26,5)	22,11 [19,02; n. e.]	0,19 [0,10; 0,39] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0328**

Quelle: (69)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
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; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

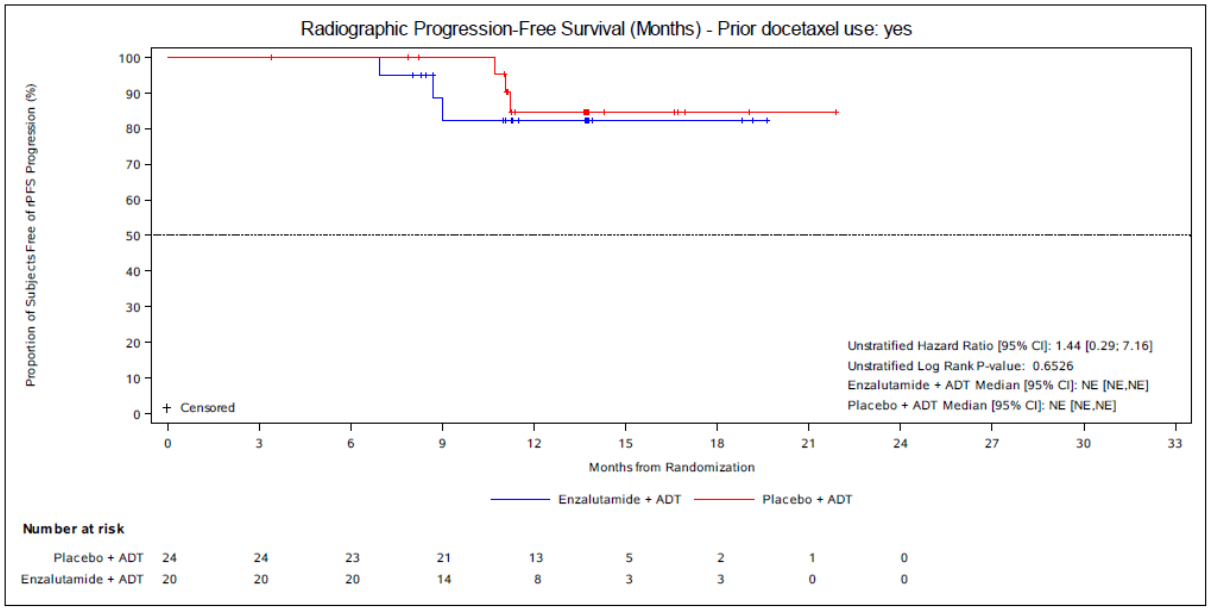


Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorheriger Docetaxel Gebrauch (Ja)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

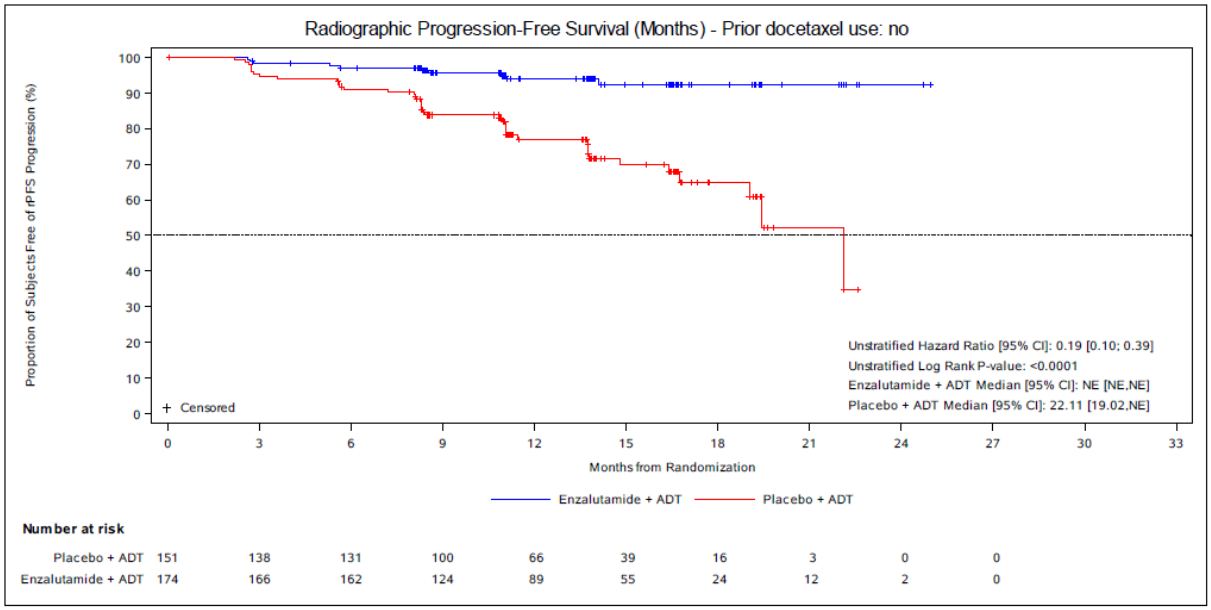


Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorheriger Docetaxel Gebrauch (Nein)“ für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

Tabelle 4-181: Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT: 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)	0,6019	n. d.	0,6940	0,4910	n. d.	0,9876	0,8301	0,0574	n. d.	0,3987
Morbidität										
Zeit bis zur PSA-Progression	0,6128	n. d.	0,8482	0,7923	n. d.	0,6407	0,9805	**0,0483**	n. d.	0,3750

Quelle: (76)

Abkürzungen: ACE-27: *Adult Comorbidity Evaluation*-27; ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n. d.: nicht durchführbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*)

Subgruppen ohne signifikanten Interaktionstest sind in Anhang 4-G und Anhang 4-L dargestellt.

Tabelle 4-182: *A priori* Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur PSA-Progression					
Vorherige lokale Behandlung					
Ja	12/111 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/111 (45,0)	n. e. [24,64; n. e.]	0,18 [0,09; 0,33] p < 0,0001
Nein	20/84 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/84 (47,6)	32,95 [23,49; n. e.]	0,41 [0,24; 0,70] p = 0,0007
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0483**

Quelle: (76)
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
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

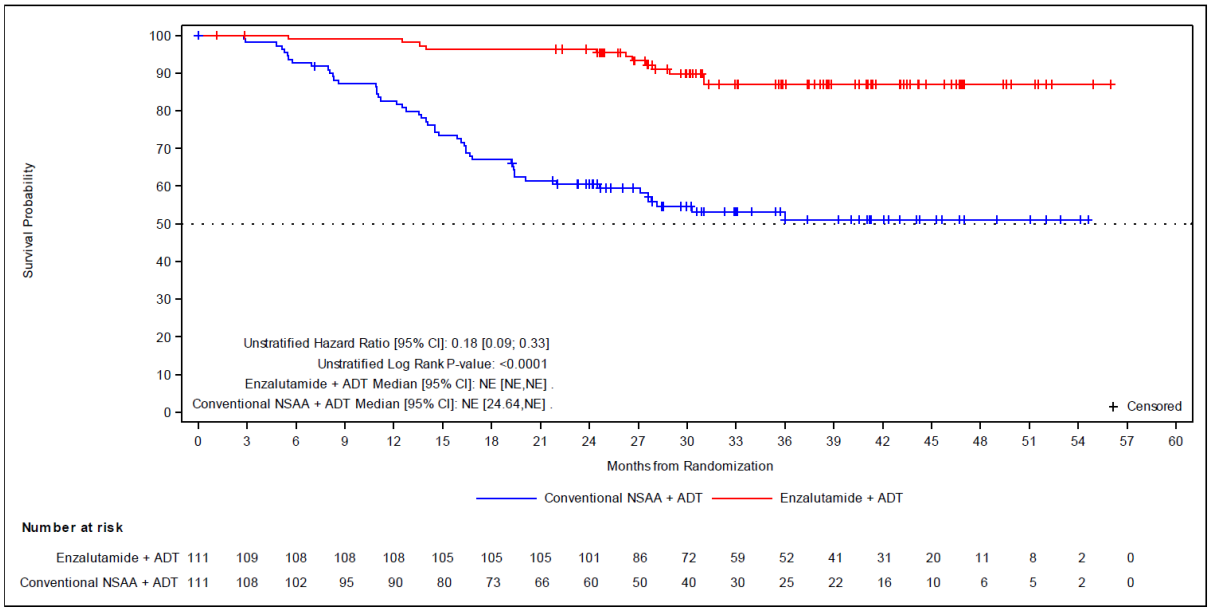


Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorherige lokale Behandlung (ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

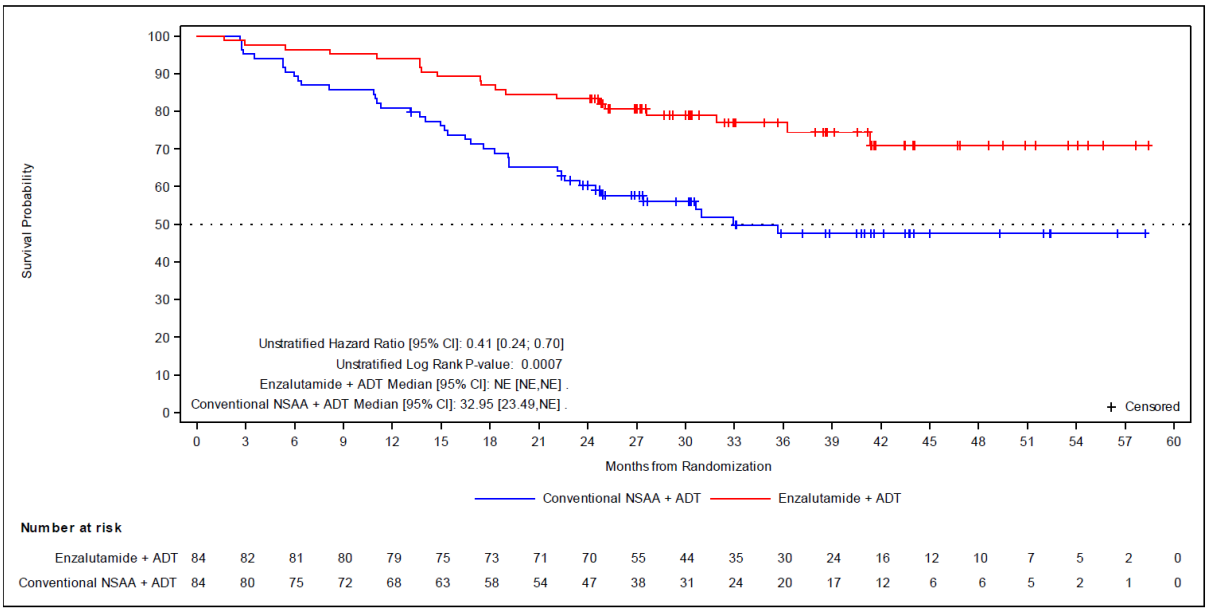


Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die *a priori* Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Vorherige lokale Behandlung (nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (78)

4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-183: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur Mortalität und Morbidität für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
Gesamtmortalität						
Gesamtüberleben (OS)	0,4264	0,3476	0,9892	0,8116	0,3987	0,2769
Morbidität						
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	0,9152	0,7383	0,9028	0,4816	0,1788	0,4916
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)	0,5212	0,4560		0,3169	0,5760	
Symptomatisches progressionsfreies Überleben		0,2950			0,7007	
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)	0,9928			1,0000		
SSE – Bestrahlung des Knochens	0,9943			1,0000		

Subgruppen / Endpunkte	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
SSE – Chirurgische Eingriffe am Knochen	0,9992			1,0000		
SSE – Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur	0,9945			1,0000		
SSE – Rückenmarkkompression	n. b.			n. b.		
Zeit bis zur PSA-Progression	0,7490	0,2182	0,2486	0,8043	0,3750	0,2935
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml	0,9710	0,2775	0,1812	0,6985	0,3462	**0,0363**
Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI – Frage 3; ≥ 2 Punkte)	0,6029			0,9654		
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3)	0,2328			0,2686		
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3–6)	0,7849			0,2670		
Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF – Frage 9a–9g)	0,6096			0,5620		
Zeit bis zur Kastrationsresistenz	0,9594			0,8362		
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	0,1838	0,5973	0,8026	0,4909	0,6879	0,3714

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse)	0,0666	0,7969	0,4110	0,9767	0,4965	0,4140
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	0,9998	0,4520	0,3577	1,0000	0,6428	0,2544
Chemotherapie-freies Überleben – Sensitivitätsanalyse	0,0793	0,8957	0,5179	0,6530	0,4601	0,3221
Gesamtansprechrate	RR: 0,1234 OR: 0,1594 ARR: 0,2439			RR: 0,1438 OR: **0,0411**[a] ARR: **0,0204**[a]		
EORTC QLQ-C30 – Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,5028			0,6247	
EORTC QLQ-C30 – Fatigue (MMRM)		0,3833			0,8719	
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,8733			0,7333	
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (MMRM)		0,8139			0,2533	
EORTC QLQ-C30 – Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,4303			0,2310	
EORTC QLQ-C30 – Schmerz (MMRM)		0,9019			0,7358	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
EORTC QLQ-C30 – Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,6029			0,3318	
EORTC QLQ-C30 – Atemnot (MMRM)		0,9261			0,8116	
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,2351			0,5297	
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (MMRM)		0,8656			0,2050	
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,4003			0,6438	
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (MMRM)		0,7263			0,4771	
EORTC QLQ-C30 – Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,8972			0,2598	
EORTC QLQ-C30 – Obstipation (MMRM)		0,2751			0,1634	
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,7636			0,6756	
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (MMRM)		0,4661			0,9842	
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,5211			0,8204	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (MMRM)		0,3248			0,8287	
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (MCID = 0,5 SD)	0,8442	0,4300	0,5449	0,5989	**0,0373**	**0,0265**
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (MMRM)	0,9182	0,1456	0,3449	0,6473	**0,0136**	0,0814
EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (MCID = 0,5 SD)	**0,0287**	0,2001	0,6722	0,2232	0,2168	**0,0107**
EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (MMRM)	0,3526	0,3855	0,5351	0,4194	0,1620	**0,0255**
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (MCID = 0,5 SD)	0,4009	0,7748	0,4342	**0,0089**	0,7542	0,2432
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (MMRM)	0,6619	0,6374	0,2951	0,1762	0,1222	0,0942
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (MCID = 0,5 SD)	0,1276	0,5411	0,3102	0,1018	0,9990	0,2345
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (MMRM)	0,2651	0,9868	0,1471	0,1020	0,1091	0,1475
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm	0,8937	0,7326	0,7362	0,8720	0,1591	0,7778
EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm	0,9171	0,8590	0,9980	0,8208	0,1718	0,7484

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
EQ-5D VAS (MMRM)	0,3290	0,9029	0,4808	0,6026	0,3734	0,6047

Quelle: (63-65, 69, 70, 79, 81, 82)

a: Da sich die potentielle Subgruppeninteraktion nicht über alle Effektschätzer zeigt, erfolgt die Darstellung der Einzelergebnisse im Anhang

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form;* 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;* MCID: *Minimal Clinically Important Difference;* MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement;* OR: *Odds Ratio*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis

Tabelle 4-184: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 Punkte)	0,9832			0,5427		
FACT-G – Gesamtpunktzahl (MMRM)	0,5892			0,1252		
FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)	0,5807			0,7658		
FACT-P – Gesamtpunktzahl (MMRM)	0,5412			0,4113		
FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	0,5493			0,5649		
FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (MMRM)	0,5724			0,7648		
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	0,0935			0,4288		
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (MMRM)	0,2112			**0,0409**		

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	0,5913			0,0603		
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (MMRM)	0,0951			0,3074		
FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	0,9360			0,1760		
FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (MMRM)	0,4755			0,2515		
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 3 Punkte)	0,2093			0,1223		
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (MMRM)	0,6149			0,6641		
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,9224			0,8591	
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MMRM)		0,7575			0,2069	
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,0721			0,4999	
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MMRM)		0,2264			0,7020	
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,9565			0,9853	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MMRM)		0,2105			0,7154	
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,8529			0,3491	
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MMRM)		0,7368			0,6741	
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,6370			0,2210	
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MMRM)		0,3471			0,7096	
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		0,8333			0,2528	
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MMRM)		0,7136			0,5145	
EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (MCID = 0,5 SD)	0,5780	0,4422	0,9717	0,6396	**0,0409**	0,3340
EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (MMRM)	0,4259	0,6692	0,9869	0,1713	0,5973	0,6566
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (MCID = 0,5 SD)	0,6154	0,5727	0,2582	0,7596	**0,0426**	0,2203
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (MMRM)	0,2380	0,8712	1,0000	0,5733	0,4568	0,4058

Endpunkte	Subgruppen	Alter			Region		
		ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
Quelle: (79, 81, 82) 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*); FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* MCID: *Minimal Clinically Important Difference;* MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement; SD: Standardabweichung (standard deviation)*							

Tabelle 4-185: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien ARCHES und ENZAMET zur Sicherheit für die *a posteriori* definierten Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten

Endpunkte \ Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse	**0,0366**	0,1271		0,1519	0,3903	
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	**0,0468**	0,1218		0,1434	0,4134	
UEBI – Konvulsionen (Gesamt)	0,9999	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Konvulsionen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Konvulsionen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9999	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Konvulsionen (Anteil schwerwiegend)	0,9999	IRR: n. b. HR: 0,9988		1,0000	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Hypertonie (Gesamt)	0,9866	0,5325		0,8188	0,6949	
UEBI – Hypertonie (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9907	0,1018		1,0000	0,8613	
UEBI – Hypertonie (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9906	0,6373		0,9968	0,3940	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
UEBI – Hypertonie (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: 0,9993		n. b.	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl (Gesamt)	1,0000	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	1,0000	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.		n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)	0,9914	**0,0284**		0,8926	0,9127	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9914	**0,0284**		0,8926	0,9127	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9992	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil schwerwiegend)	1,0000	IRR: n. b. HR: n. b.		1,0000	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Ischämische Herzerkrankung (Gesamt)	0,9946	0,4327		1,0000	0,9247	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
UEBI – Ischämische Herzerkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	1,0000	0,7040		1,0000	0,7131	
UEBI – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9963	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Ischämische Herzerkrankung (Anteil schwerwiegend)	0,9948	IRR: n. b. HR: 0,9932		1,0000	IRR: 0,7935 HR: 0,8700	
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Gesamt)	0,9954	0,4786		1,0000	0,1334	
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9951	0,3727		1,0000	0,3160	
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9989	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil schwerwiegend)	0,9988	IRR: n. b. HR: 0,9945		1,0000	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (Gesamt)	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.		n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Fatigue (Gesamt)	0,5588	0,5174		0,2527	0,1138	
UEBI – Fatigue (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,8895	0,4919		0,1059	0,0901	
UEBI – Fatigue (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,2221	n. b.		0,8115	n. b.	
UEBI – Fatigue (Anteil schwerwiegend)	1,0000	IRR: n. b. HR: n. b.		1,0000	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)	0,9938	**0,0209**		1,0000	n. b.	
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9966	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9957	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Anteil schwerwiegend)	0,9938	IRR: n. b. HR: 0,9938		1,0000	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Sturz (Gesamt)	0,7094	**0,0053**		0,2407	0,8346	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
UEBI – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,7094	**0,0122**		0,2407	0,7604	
UEBI – Sturz (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Sturz (Anteil schwerwiegend)	0,9993	IRR: n. b. HR: 0,9948		1,0000	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Fraktur (Gesamt)	0,6574	0,3913		0,3125	0,4036	
UEBI – Fraktur (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,7884	0,3587		0,8507	n. b.	
UEBI – Fraktur (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9999	0,6674		1,0000	n. b.	
UEBI – Fraktur (Anteil schwerwiegend)	0,9954	IRR: 0,6426 HR: 0,7419		1,0000	IRR: 0,9620 HR: 0,9997	
UEBI – Bewusstlosigkeit (Gesamt)	0,9937	0,1048		1,0000	0,1099	
UEBI – Bewusstlosigkeit (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9998	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Bewusstlosigkeit (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9957	0,1314		1,0000	0,7314	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
UEBI – Bewusstlosigkeit (Anteil schwerwiegend)	0,9993	IRR: n. b. HR: 0,9946		1,0000	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Thrombozytopenie (Gesamt)	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Thrombozytopenie (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Thrombozytopenie (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Thrombozytopenie (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.		n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse (Gesamt)	0,0806	0,1588		0,1899	0,9213	
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,0511	0,1689		0,1351	0,9048	
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9964	0,7978		1,0000	0,9527	
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: 0,9505 HR: 0,9792		n. b.	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen (Gesamt)	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: 0,9995		n. b.	IRR: n. b. HR: 1,0000	
UEBI – Angioödem (Gesamt)	0,9989	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Angioödem (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,9992	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Angioödem (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	0,9992	n. b.		1,0000	n. b.	
UEBI – Angioödem (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.		n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.	
UEBI – Ausschlag (Gesamt)	0,5394	0,3492		1,0000	**0,0097**	
UEBI – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])	0,5394	0,3492		1,0000	**0,0097**	
UEBI – Ausschlag (Anteil schwer [CTCAE Grad ≥ 3])	n. b.	n. b.		n. b.	n. b.	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
UEBI – Ausschlag (Anteil schwerwiegend)	n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.		n. b.	IRR: n. b. HR: n. b.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,2254	0,5456		0,7012	0,0958	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)		0,4868			0,1335	
Gefäßerkrankungen (SOC)	0,3772			0,8054		
Gefäßerkrankungen (SOC) – Hitzewallung (PT)	0,6176			0,8139		
Gefäßerkrankungen (SOC) – Peripheres Ödem (PT)	0,5030			0,8862		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Nasopharyngitis (PT)	0,2390			0,6326		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Hautinfektion (PT)		0,6020			0,1454	
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT)		0,6518			**0,0302**	
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)		**0,0398**			0,9312	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse	ARCHES	ENZAMET	Meta-Analyse
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		0,4570			0,9197	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)		n. b.			**0,0106**	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)		n. b.			n. b.	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – *Restless-Legs*-Syndrom (PT)		n. b.			n. b.	
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)		n. b.			**0,0278**	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)		0,4612			0,2015	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		0,3201			0,8434	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)		**0,0053**			0,8346	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)		0,8253			0,1445	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – CTCAE Grad ≥ 3		**0,0251**			0,1168	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse	0,1048	0,1407		0,2092	0,4210	

Endpunkte / Subgruppen	Alter			Region		
	ARCHES	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**	**ARCHES**	**ENZAMET**	**Meta-Analyse**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	0,1041	0,1374		0,2073	0,4431	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse	0,7856	0,4681		0,7911	0,8434	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	0,8294	0,3908		0,4828	0,7532	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,6947	0,7859	0,5977	0,9926	0,5002	0,6023
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt	0,8027	0,6809	0,7886	0,7788	0,4981	0,4796
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse	0,7561	0,5464		0,2561	0,9599	

Quelle: (65, 86, 88, 90, 92, 95)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* HR: *Hazard* Ratio; IRR: *Incidence Rate Ratio*; n. b.: Nicht berechenbar; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class;* UEBI: Unerwünschtes Ereignis 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. (4)

Die Tabelle 4-186 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorlag. Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2.1 findet sich eine Übersicht der *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)" in der Studie ARCHES sowie für die Endpunkte „Gesamtüberleben (OS)" und „Zeit bis zur PSA-Progression" der Studie ENZAMET. Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation werden in Anhang 4-G („OS"), Anhang 4-H („rPFS") und Anhang 4-L („Zeit bis zur PSA-Progression") dargestellt.

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen durchgeführt, sofern Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt in beiden Studien verfügbar waren.

Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalysen

Innerhalb der *a priori* definierten Subgruppenanalysen zum rPFS in der Studie ARCHES zeigte sich lediglich für die Subgruppe „vorheriger Docetaxel-Gebrauch" eine Effektmodifikation. Während für die Patienten ohne eine vorherige Docetaxel-Therapie unter Enzalutamid ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der alleinigen ADT beobachtet werden konnte, ergab

sich für die Patientengruppe mit einem vorherigen Docetaxel-Gebrauch kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten in der Subgruppenkategorie „vorheriger Docetaxel-Gebrauch: ja“ war jedoch mit 20 Patienten (Enzalutamid + ADT) bzw. 24 Patienten (Placebo + ADT) sehr klein, wodurch die statistische *Power* zum Nachweis einer Signifikanz beeinflusst wird.

Für die Studie ENZAMET konnte im Rahmen der *a priori* definierten Subgruppenanalysen zum OS keine Effektmodifikation beobachtet werden. Eine statistisch signifikate Interaktion lies sich nur für die Subgruppe „Vorherige lokale Behandlung“ hinsichtlich des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“ feststellen. In beiden Subgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

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. (4) 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 weder für die Studie ARCHES noch für die Studie ENZAMET eine signifikante Effektmodifikation. Auch innerhalb der Subgruppenanalysen innerhalb der durchgeführten Meta-Analyse konnte keine Effektmodifikation beobachtet werden.

Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Für den Endpunkt rPFS konnte für keine Studie bzw. Meta-Analyse ein Beleg für eine Effektmodifikation identifiziert werden.

Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

In keiner der durchgeführten Auswertungen der Studien ARCHES und ENZAMET zeigte sich eine signifikante Effektmodifikation.

Symptomatisches progressionsfreies Überleben

In Bezug auf das symptomatische progressionsfreie Überleben konnte keine signifikante Effektmodifikation beobachtet werden.

Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)

Für den Endpunkt SSE konnte weder für den kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten in der Studie ARCHES eine signifikante Effektmodifikation festgestellt werden.

Zeit bis zur PSA-Progression

Es ergab sich für die Zeit bis zur PSA-Progression keine Effektmodifikation in der Studie ARCHES und ENZAMET sowie auch nicht im Rahmen der Meta-Analyse.

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

Hinsichtlich der Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml konnte kein Beleg für eine Effektmodifikation in den Einzelstudien beobachtet werden. Für die Meta-Analyse ergab sich jedoch eine signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal der Region. Während sich in den Subgruppenkategorien „Europa“ und „Rest der Welt“ der statistisch signifikante Vorteil der Hauptebene zugunsten von Enzalutamid + ADT zeigte, ergab sich für die Region „Nordamerika“ ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT.

Schmerz

In der Studie ARCHES konnte weder für die Zeit bis zur Schmerzprogression noch für die Auswertung des Schmerzes anhand des MMRM-Modells eine Effektmodifikation festgestellt werden.

Zeit bis zur Kastrationsresistenz

In Bezug auf die Zeit bis zur Kastrationsresistenz ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation in der Studie ARCHES.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Für die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ergab sich sowohl in der Primär- als auch in der Sensitivitätsanalyse kein Beleg für eine Effektmodifikation im Rahmen der Studie ARCHES und ENZAMET. Auch für die Meta-Analyse konnte keine Effektmodifikation beobachtet werden.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Auch für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation in den jeweiligen Studien sowie der Meta-Analyse.

Gesamtansprechrate

Hinsichtlich der Gesamtansprechrate konnte in der Subgruppe „Region“ eine Effektmodifikation beobachtet werden. Diese war jedoch nur auf Basis der OR ($p = 0,0411$) und der ARR (0,0204) signifikant. Für das RR lag der Interaktions-p-Wert mit 0,1438 oberhalb des Signifikanzniveaus von $p < 0,05$. Während sich der statistisch signifikante Effekt der Hauptebene weiterhin in der Subgruppe „Nordamerika“ zeigte, ergab sich innerhalb der Subgruppen „Europa“ und „Rest der Welt“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Innerhalb der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, welcher ausschließlich in der Studie ENZAMET erhoben wurde, ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 ergab sich innerhalb der Studie ARCHES jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Alter“ (Darmfunktion) sowie „Region“ (Nebenwirkungen der Hormontherapie). Die Effektmodifikationen zeigten sich dabei lediglich für die durchgeführte Ereigniszeitanalyse und waren nicht im Rahmen des MMRM-Modells zu beobachten. Innerhalb der Dimension „Darmfunktion“ zeigte sich in der Subgruppe der < 75 -Jährigen – analog zur Hauptebene – ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. In der Subgruppe der ≥ 75-Jährigen konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. In der Dimension „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ spiegelte in den Subgruppenkategorien „Nordamerika“ und „Europa“ das Ergebnis der Hauptebene wider. Zwischen beiden Behandlungsgruppen war kein Unterschied erkennbar. Für die Subgruppe „Rest der Welt“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

In der Studie ENZAMET ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal „Region“ hinsichtlich der Dimension „Miktionsbeschwerden“, welche sowohl in der Ereigniszeitanalyse als auch im MMRM-Modell zu beobachten war. Während sich jeweils in der Subgruppenkategorie „Nordamerika“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung ergab, lies sich in den Subgruppenausprägungen „Europa“ und „Rest der Welt“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachten. Gleiches war auch innerhalb der signifikanten Effektmodifikation auf Basis der Meta-Analyse zur Region beim Endpunkt Miktionsbeschwerden zu beobachten.

Zusätzlich konnte im Rahmen der Meta-Analyse für die Dimension „Darmfunktion“ jeweils eine Effektmodifikation für die Region auf Ebene der Ereigniszeitanalyse sowie auf Basis des MMRM-Modells beobachtet werden. Während sich in beiden Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Regionen „Nordamerika“ und „Rest der Welt“ zeigten, war

das Ergebnis für die Subgruppe „Europa“ statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergab sich keine Effektmodifikation in der Studie ARCHES und ENZAMET sowie auch nicht im Rahmen der Meta-Analyse.

FACT-P

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels FACT-P, konnte in der Studie ARCHES lediglich in der Dimension „Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ auf Basis des MMRM-Modells eine Effektmodifikation für die Region beobachtet werden. Analog der Hauptanalyse zeigte sich in keiner der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Innerhalb der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30, welcher ausschließlich in der Studie ENZAMET erhoben wurde, ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25

Für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 ergaben sich innerhalb der Studie ENZAMET zwei Belege für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Region“ (sexuelle Aktivität, Sexualfunktion). Diese zeigten sich jeweils ausschließlich im Rahmen der Ereigniszeitanalyse. Analog der Hauptanalyse zeigte sich in keiner Dimension und keiner der Subgruppenausprägungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Übergeordnete UE

In Bezug auf die übergeordneten UE konnten nur zwei Effektmodifikation für das „Alter“ in der Studie ARCHES beobachtet werden. Diese zeigte sich sowohl in der Primäranalyse zu den UE als auch in der progressionsbereinigten Auswertung. In beiden Analysen war der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT der Hauptebene nur noch in der Subgruppenkategorie der ≥ 75-Jährigen zu beobachten. Für die Patienten < 75 Jahre ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UEBI

Während hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ARCHES keine Belege für eine Effektmodifikation beobachtet werden konnten, traten im Rahmen der Studie ENZAMET insgesamt sieben statistisch signifikante Interaktions-p-Werte

auf. Fünf der sieben Effektmodifikationen bezogen sich auf das Subgruppenmerkmal „Alter“. Bei den UEBIs Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt und Anteil nicht schwerer Ereignisse) sowie zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt) spiegelte die Subgruppe der ≥ 75-Jährigen das Ergebnis der jeweiligen Hauptebene wider und innerhalb der Patienten < 75 Jahre zeigte sich vergleichsweise unter Enzalutamid + ADT ein besseres Abschneiden (Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen: kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; zweite primäre maligne Erkrankung: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT) im Vergleich zur Hauptebene. Hinsichtlich des UEBI – Sturzes (Gesamt und Anteil nicht schwer) bildete sich hingegen das Ergebnis der Hauptebene eines statistisch signifikanten Unterschiedes zuungunsten von Enzalutamid + ADT in der Gruppe < 75 Jahre ab. In der Subgruppenkategorie der Patienten über 75 Jahren war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mehr zu beobachten. In Bezug auf die Effektmodifikation beim UEBI – Ausschlag zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Regionsgruppen und spiegelten damit das Ergebnis der Hauptebene wider.

UE nach SOC und PT

Innerhalb der Subgruppenanalysen zu den UE nach SOC und PT ergaben sich für die Studie ARCHES keine Effektmodifikationen. Für die Studie ENZAMET hingegen zeigten sich sechs Subgruppeninteraktionen, welche sich gleichmäßig auf die beiden Subgruppenmerkmale des Alters und der Region aufteilten. Während alle Effektmodifikationen (Erkrankung des Gastrointestinaltraktes [SOC], Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [SOC] – Sturz [PT], Erkrankungen des Nervensystems [SOC] – CTCAE Grad ≥ 3) zum Alter – analog zur Hauptebene – einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT bei Patienten < 75 Jahren zeigten, war in der Gruppe der ≥ 75-Jährigen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellbar. In Bezug auf die Effektmodifikationen zur Region weist die Subgruppe „Rest der Welt“ hinsichtlich der Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT) sowie Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT) das Ergebnis der Hauptebene auf. Innerhalb der Regionen „Nordamerika“ und „Europa“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT) ergab sich für die Subgruppenausprägung „Europa“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT und in den Ausprägungen „Nordamerika“ und „Rest der Welt“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

Im Rahmen der insgesamt 654 durchgeführten Subgruppenanalysen konnten lediglich 26 Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 26 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Es wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen.

Tabelle 4-186: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus den RCTs ARCHES, ENZAMET oder der Meta-Analyse für die relevante Patientenpopulation

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Morbidität			
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,48 [0,95; 2,30], p = 0,0854 HR: 3,26 [2,16; 4,91], p < 0,0001 HR: 2,19 [1,66; 2,90], p < 0,0001	p = 0,0363
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 2,12 [1,21; 3,72], p = 0,0074 HR: 0,77 [0,38; 1,57], p = 0,4738 HR: 0,90 [0,65; 1,27], p = 0,5601	p = 0,0373
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,83 [1,12; 2,99], p = 0,0156 HR: 0,80 [0,54; 1,18], p = 0,2550 HR: 0,95 [0,71; 1,27], p = 0,7139	p = 0,0265
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	LS-MD: 6,87 [1,96; 11,77], p = 0,007 LS-MD: -2,10 [-8,01; 3,80], p = 0,477 LS-MD: 1,27 [-1,13; 3,67], p = 0,298	p = 0,0136
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
ARCHES Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 0,57 [0,39; 0,84], p = 0,0040 HR: 1,23 [0,72; 2,10], p = 0,4374	p = 0,0287
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Meta-Analyse Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	HR: 1,51 [0,95; 2,41], p = 0,0814 HR: 0,61 [0,42; 0,89], p = 0,0097 HR: 0,96 [0,72; 1,29], p = 0,8082	p = 0,0107

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion			
Meta-Analyse Region	Nordamerika	LS-MD: -0,09 [-2,35; 2,17], p = 0,9374	p = 0,0255
	Europa	LS-MD: -1,79 [-3,38; -0,19], p = 0,0286	
	Rest der Welt	LS-MD: 1,08 [-0,25; 2,40], p = 0,1110	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie			
ARCHES Region	Nordamerika	HR: 1,03 [0,52; 2,05], p = 0,9268	p = 0,0089
	Europa	HR: 0,80 [0,56; 1,14], p = 0,2157	
	Rest der Welt	HR: 2,32 [1,31; 4,13], p = 0,0033	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie			
ARCHES Region	Nordamerika	LS-MD: 0,65 [-1,25; 2,55], p = 0,496	p = 0,0409
	Europa	LS-MD: -0,80 [-2,06; 0,47], p = 0,215	
	Rest der Welt	LS-MD: 2,00 [-0,24; 4,25], p = 0,079	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität			
ENZAMET Region	Nordamerika	HR: 1,68 [0,93; 3,06], p = 0,0830	p = 0,0409
	Europa	HR: 0,72 [0,33; 1,57], p = 0,4022	
	Rest der Welt	HR: 0,78 [0,55; 1,11], p = 0,1682	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion			
ENZAMET Region	Nordamerika	HR: 1,79 [0,67; 4,78], p = 0,2380	p = 0,0426
	Europa	HR: 5,51 [0,59; 51,69], p = 0,0978	
	Rest der Welt	HR: 0,58 [0,30; 1,15], p = 0,1139	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			
ARCHES Alter	< 75 Jahre	HR: 1,19 [0,92; 1,55], p = 0,1826	p = 0,0366
	≥ 75 Jahre	HR: 2,17 [1,41; 3,33], p = 0,0003	
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt			
ARCHES Alter	< 75 Jahre	HR: 1,19 [0,92; 1,55], p = 0,1826	p = 0,0468
	≥ 75 Jahre	HR: 2,10 [1,36; 3,24], p = 0,0006	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre	IRR: 2,99 [0,95; 9,43], p = 0,0622	p = 0,0284
	≥ 75 Jahre	IRR: 21,37 [2,84; 160,89], p = 0,0033	
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre	IRR: 2,99 [0,95; 9,43], p = 0,0622	p = 0,0284
	≥ 75 Jahre	IRR: 21,37 [2,84; 160,89], p = 0,0033	
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre	IRR: 0,11 [0,02; 0,67], p = 0,0164	p = 0,0209
	≥ 75 Jahre	IRR: 2,95 [0,32; 27,11], p = 0,3360	

Endpunkt Studie Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
UEBI – Sturz (Gesamt)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 4,53 [2,02; 10,18], p = 0,0003 IRR: 0,76 [0,24; 2,37], p = 0,6283	p = 0,0053
UEBI – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 4,05 [1,79; 9,17], p = 0,0008 IRR: 0,76 [0,21; 2,74], p = 0,6735	p = 0,0122
UEBI – Ausschlag (Gesamt)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,70 [0,82; 8,91], p = 0,1024 IRR: 7,48 [0,91; 61,33], p = 0,0606 IRR: 0,68 [0,18; 2,54], p = 0,5629	p = 0,0097
UEBI – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,70 [0,82; 8,91], p = 0,1024 IRR: 7,48 [0,91; 61,33], p = 0,0606 IRR: 0,68 [0,18; 2,54], p = 0,5629	p = 0,0097
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 2,08 [1,32; 3,26], p = 0,0016 IRR: 0,79 [0,36; 1,76], p = 0,5608	p = 0,0398
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 1,49 [0,38; 5,78], p = 0,5591 IRR: 22,43 [2,92; 172,4], p = 0,0035 IRR: 1,54 [0,71; 3,34], p = 0,2703	p = 0,0302
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 2,72 [0,23; 32,34], p = 0,4249 IRR: n. b. IRR: 8,66 [3,11; 24,16], p < 0,0001	p = 0,0106
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)			
ENZAMET Region	Nordamerika Europa Rest der Welt	IRR: 0,66 [0,05; 8,54], p = 0,7453 IRR: 1,05 [0,03; 35,98], p = 0,9759 IRR: 0,04 [0,01; 0,29], p = 0,0017	p = 0,0278
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 4,53 [2,02; 10,18], p = 0,0003 IRR: 0,76 [0,24; 2,37], p = 0,6283	p = 0,0053
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – CTCAE Grad ≥ 3			
ENZAMET Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	IRR: 6,97 [1,27; 38,20], p = 0,0253 IRR: 0,74 [0,18; 3,00], p = 0,6670	p = 0,0251

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Kategorie**	**Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* HR: *Hazard Ratio*; IRR: *Incidence Rate Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; n. b.: Nicht berechenbar; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse			

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

Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und zur Meta-Analyse 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 ARCHES, ENZAMET	**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] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
Region					
ARCHES					
Nordamerika	23/33 (69,7)	2,79 [0,99; 2,83]	8/25 (32,0)	8,34 [1,15; n. e.]	3,02 [1,31; 6,97] p = 0,0068
Europa	65/112 (58,0)	3,02 [2,79; 5,59]	22/99 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,44 [2,71; 7,28] p < 0,0001
Rest der Welt	43/49 (87,8)	2,79 [2,63; 2,79]	16/51 (31,4)	n. e. [10,94; n. e.]	5,32 [2,91; 9,72] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					p = 0,6985
ENZAMET					
Nordamerika	27/36 (75,0)	5,29 [2,79; 5,65]	31/50 (62,0)	2,96 [2,66; 5,55]	1,11 [0,66; 1,88] p = 0,6905
Europa	20/29 (69,0)	2,86 [2,76; 7,33]	12/24 (50,0)	5,39 [2,79; 24,77]	1,66 [0,80; 3,44] p = 0,1718
Rest der Welt	95/130 (73,1)	2,79 [2,73; 2,89]	73/121 (60,3)	5,49 [2,79; 5,78]	1,73 [1,26; 2,36] p = 0,0005
Interaktions-p-Wert					0,3462
Meta-Analyse					
Nordamerika					1,48 [0,95; 2,30] p = 0,0854
Europa					3,26 [2,16; 4,91] p < 0,0001
Rest der Welt					2,19 [1,66; 2,90] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0363**

Quelle: (65, 69, 70)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); 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.

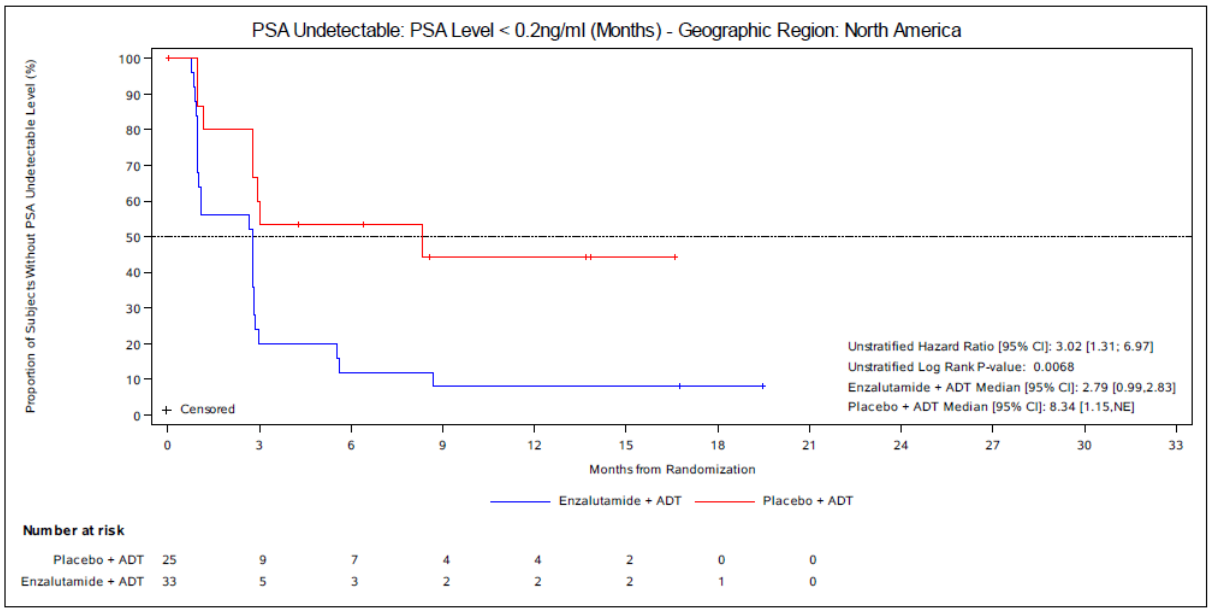


Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

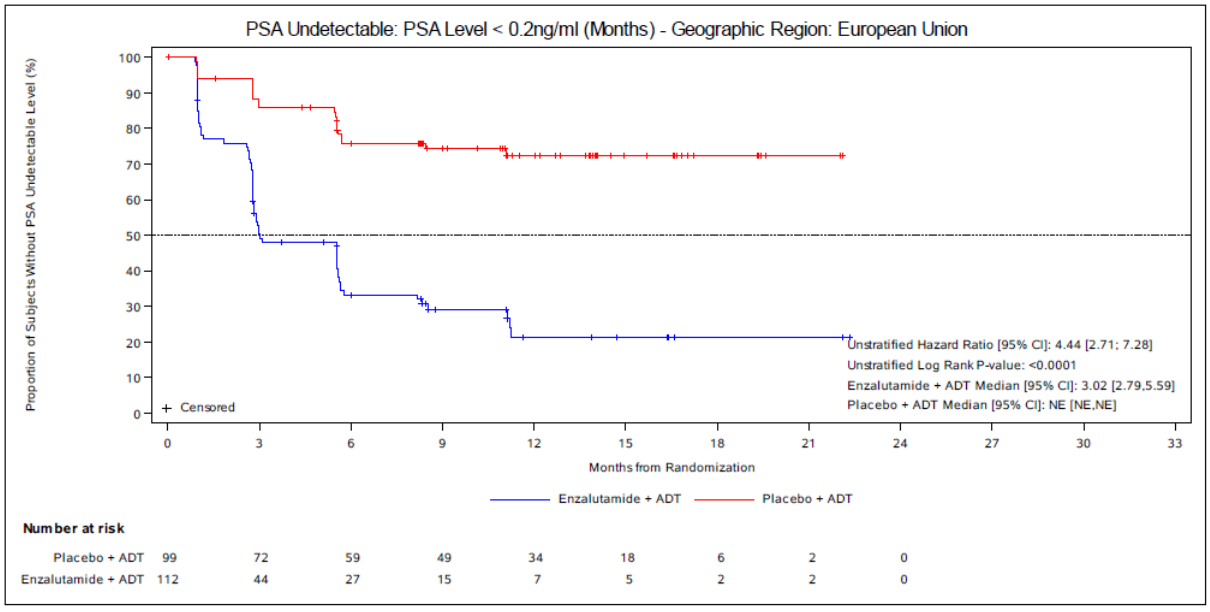


Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

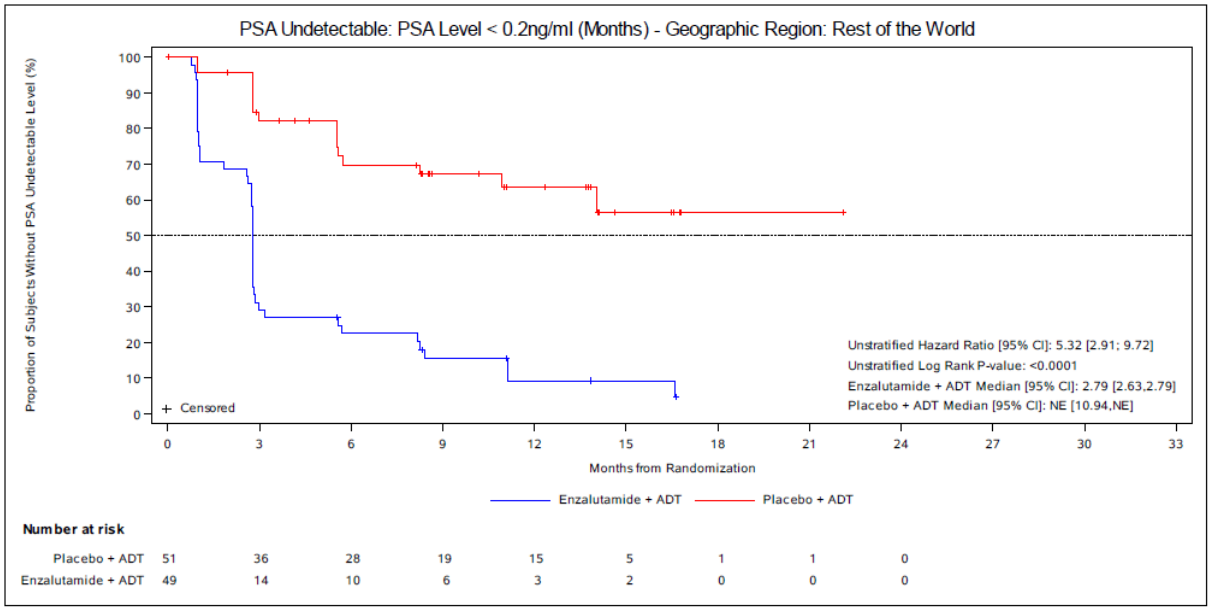


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (72)

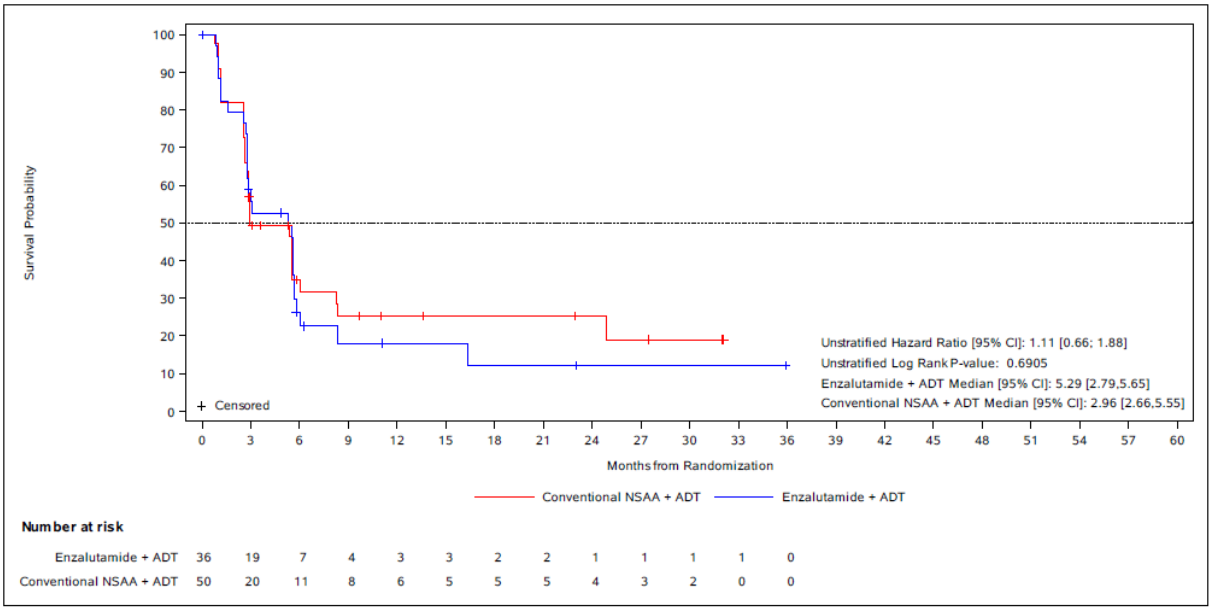


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

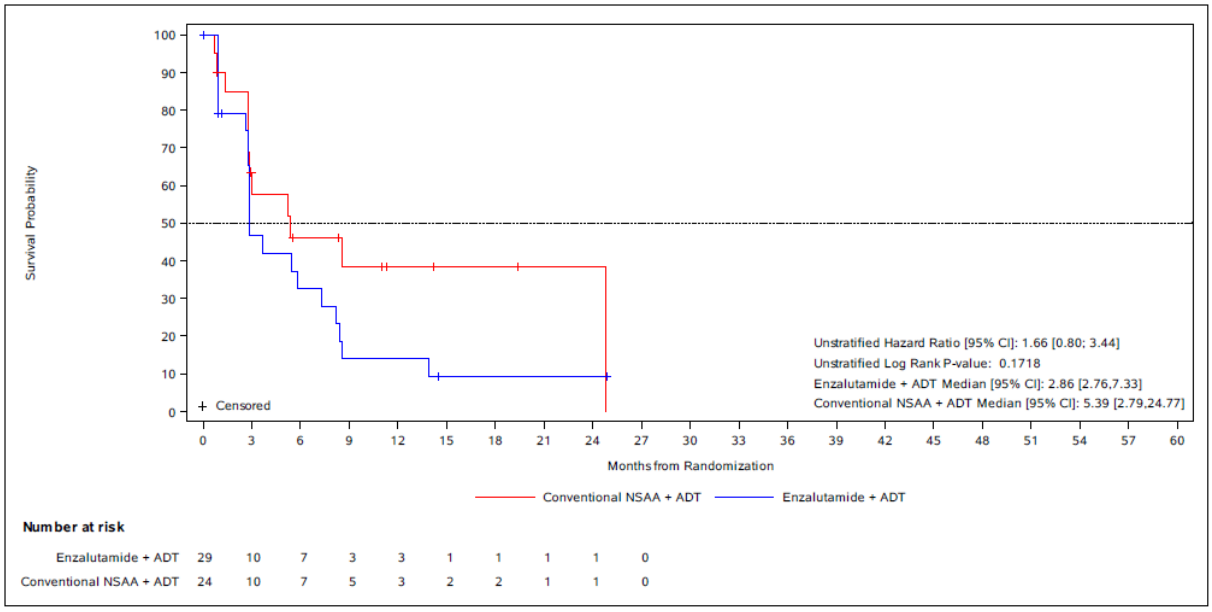


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

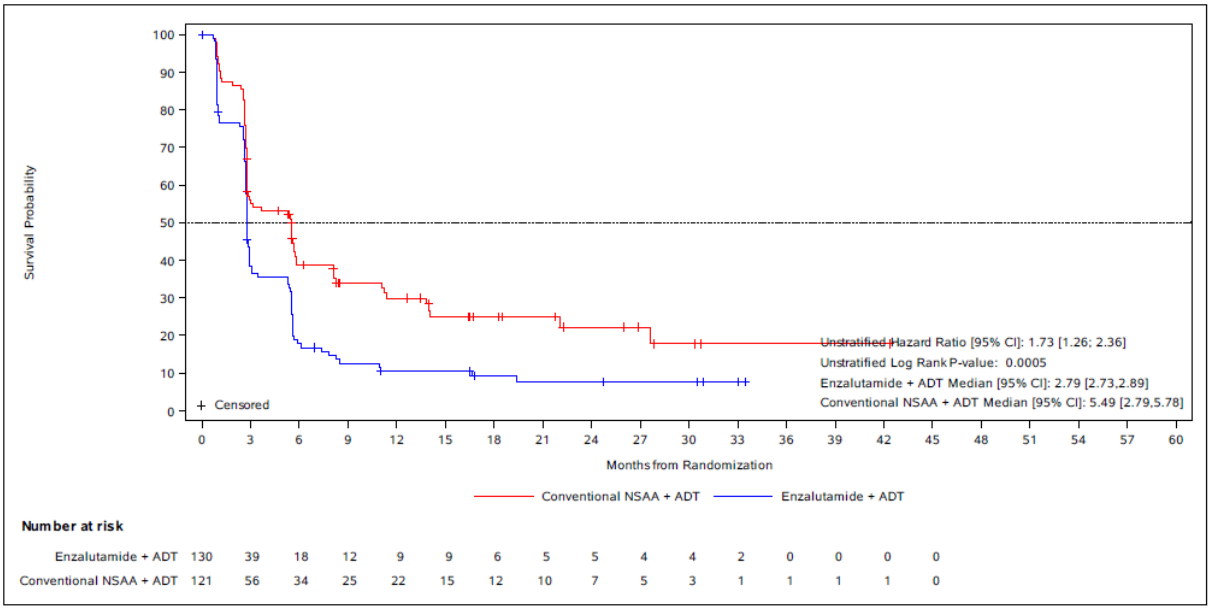


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (74)

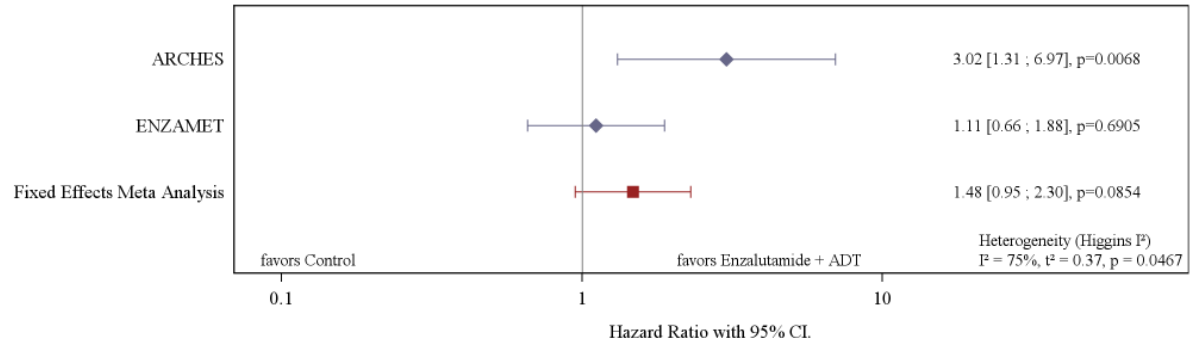


Abbildung 251: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“
Quelle: entnommen aus (68)

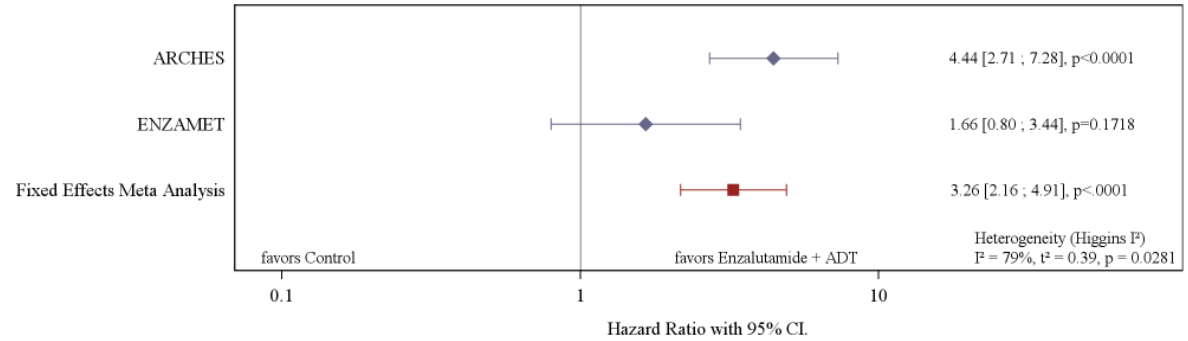


Abbildung 252: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“
Quelle: entnommen aus (68)

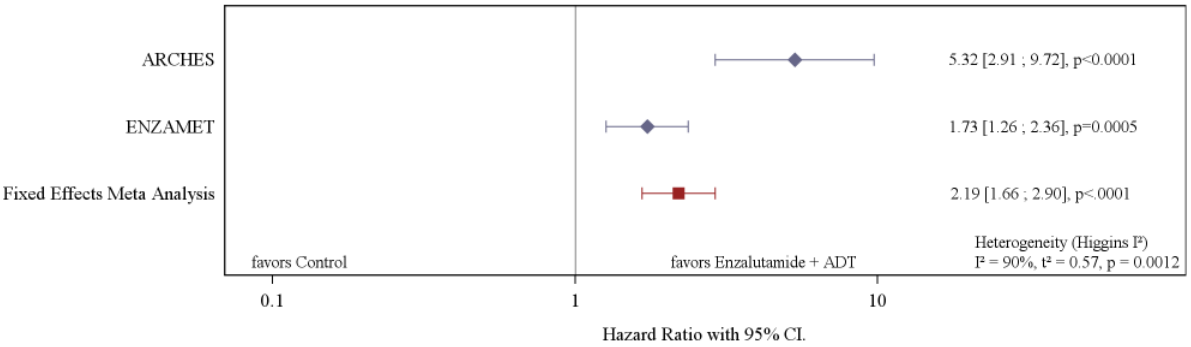


Abbildung 253: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“
Quelle: entnommen aus (68)

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen „Morbidität“ – Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-188: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES, ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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					
Region					
ARCHES					
Nordamerika	12/33 (36,4)	19,22 [11,30; n. e.]	6/25 (24,0)	n. e. [8,31; n. e.]	1,16 [0,43; 3,12] p = 0,7743
Europa	35/112 (31,3)	22,11 [13,93; n. e.]	40/99 (40,4)	16,69 [11,10; n. e.]	0,81 [0,51; 1,28] p = 0,3706
Rest der Welt	24/49 (49,0)	8,41 [5,59; n. e.]	24/51 (47,1)	11,24 [5,72; n. e.]	1,09 [0,61; 1,94] p = 0,7817
Interaktions-p-Wert					p = 0,5989
ENZAMET					
Nordamerika	27/36 (75,0)	5,59 [1,15; 8,31]	24/50 (48,0)	19,38 [5,49; 33,38]	2,12 [1,21; 3,72] p = 0,0074
Europa	16/29 (55,2)	14,23 [5,52; n. e.]	15/24 (62,5)	8,08 [5,36; 19,19]	0,77 [0,38; 1,57] p = 0,4738
Rest der Welt	71/130 (54,6)	10,84 [5,55; 16,82]	69/121 (57,0)	6,70 [5,32; 11,14]	0,90 [0,65; 1,27] p = 0,5601
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0373**
Meta-Analyse					
Nordamerika					1,83 [1,12; 2,99] p = 0,0156
Europa					0,80 [0,54; 1,18] p = 0,2550
Rest der Welt					0,95 [0,71; 1,27] p = 0,7139
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0265**

Quelle: (79, 81, 82)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); 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-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; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

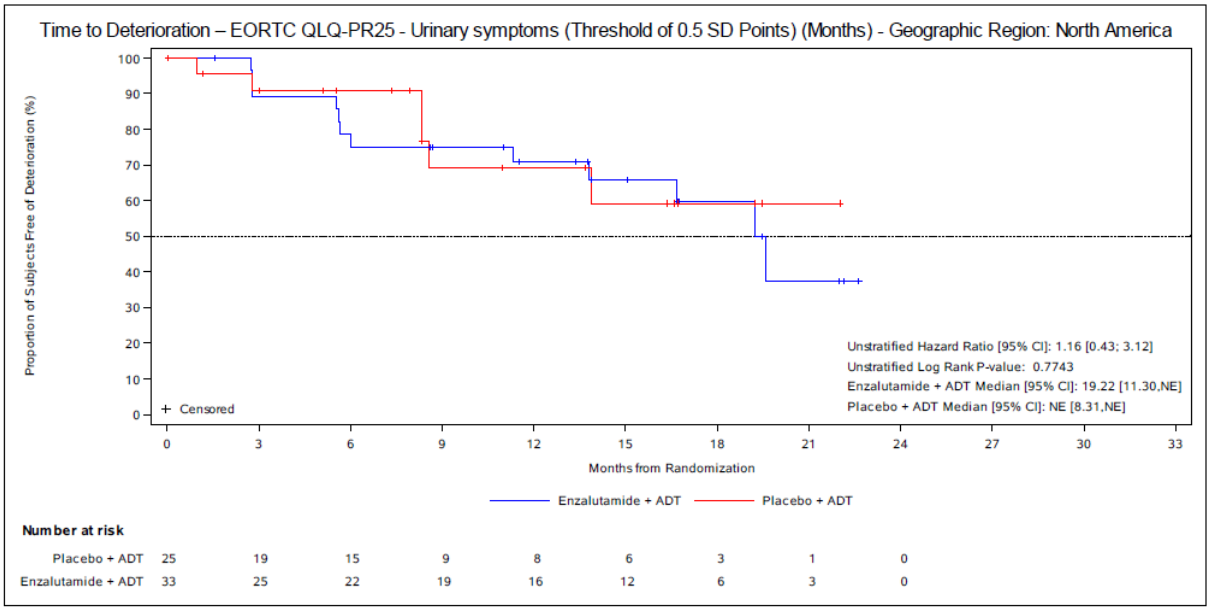


Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

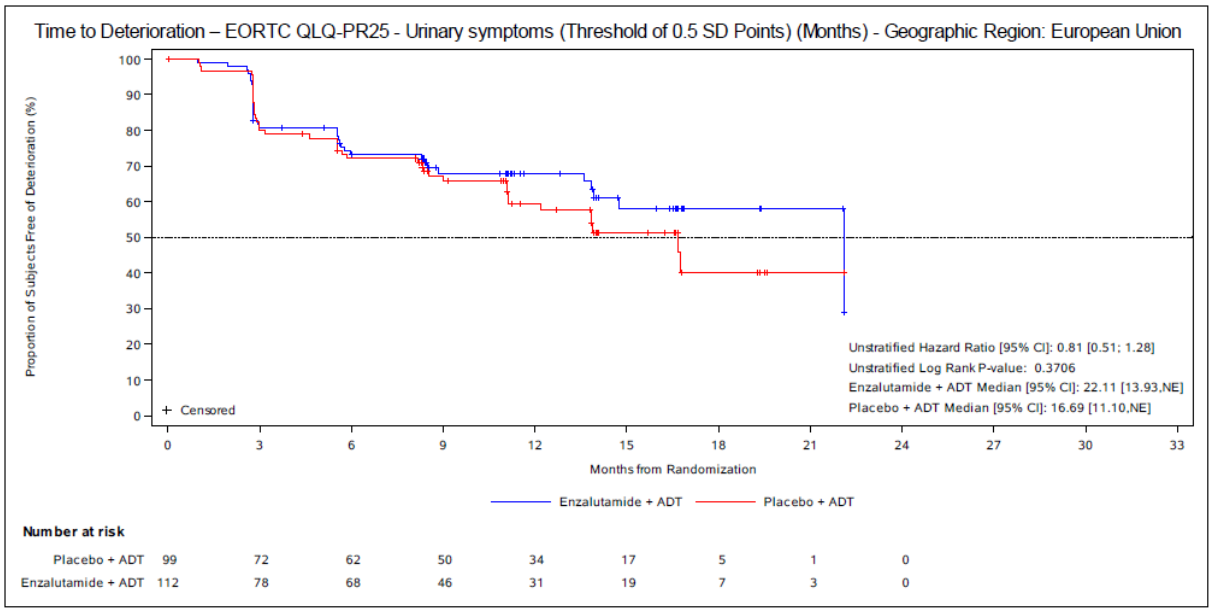


Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

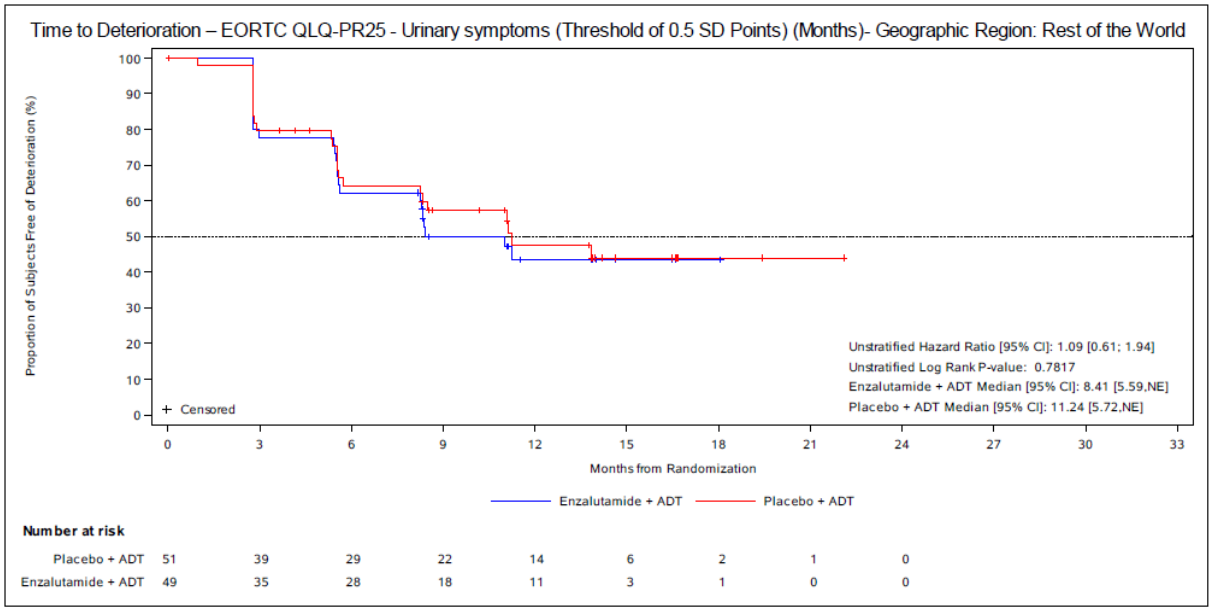


Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

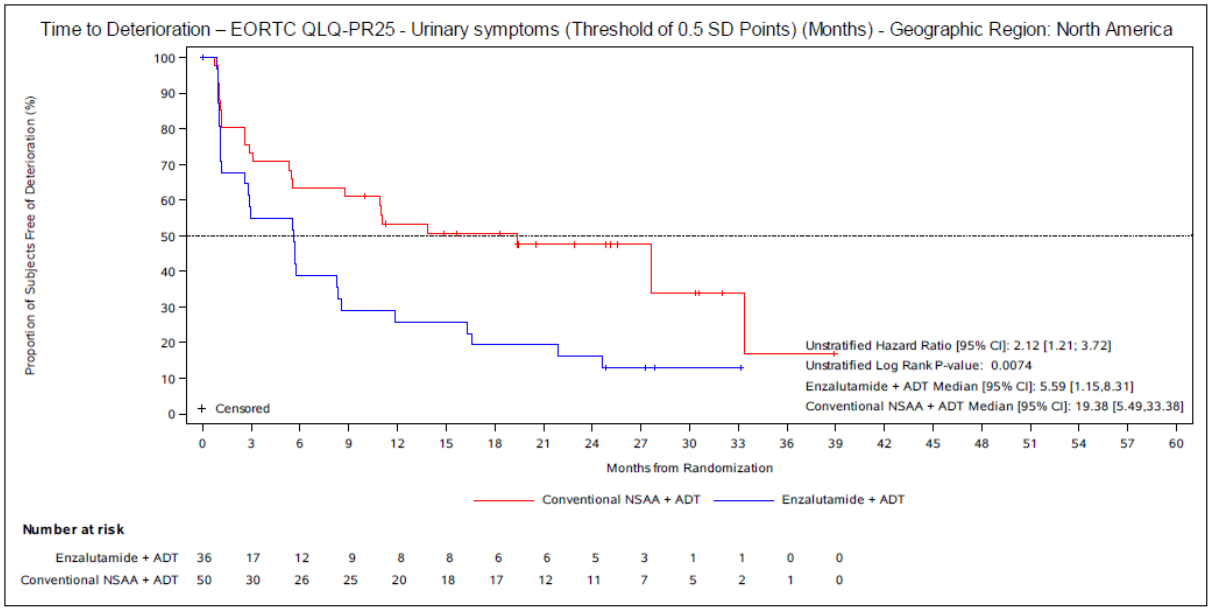


Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

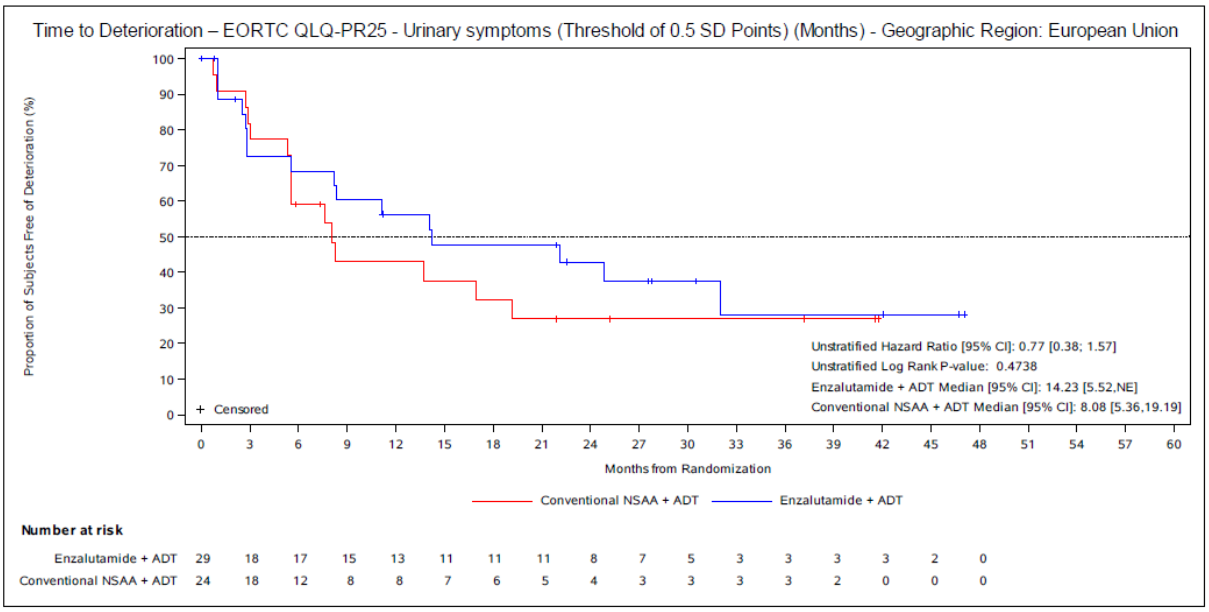


Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

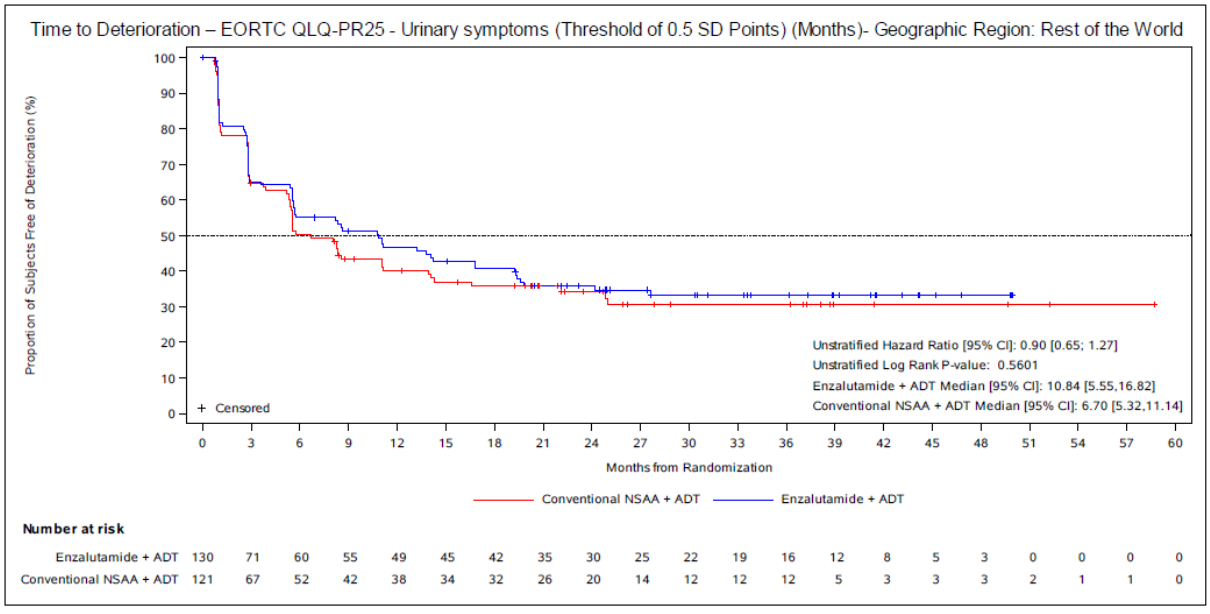


Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

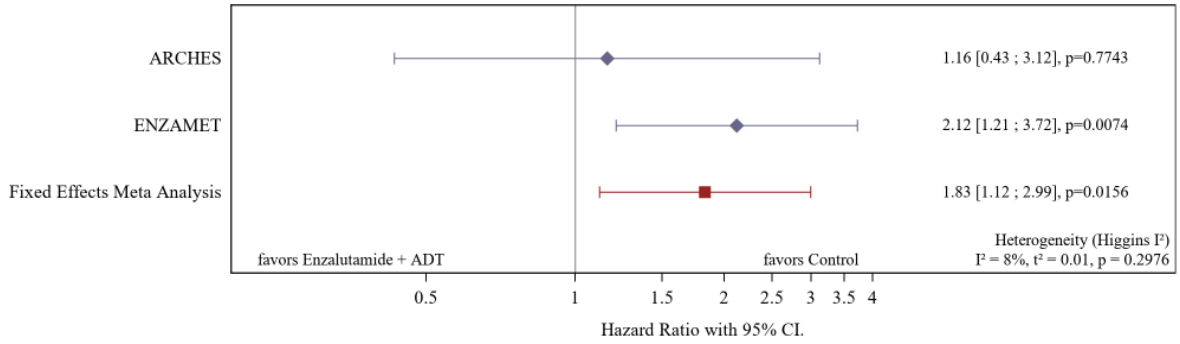


Abbildung 260: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“
Quelle: entnommen aus (85)

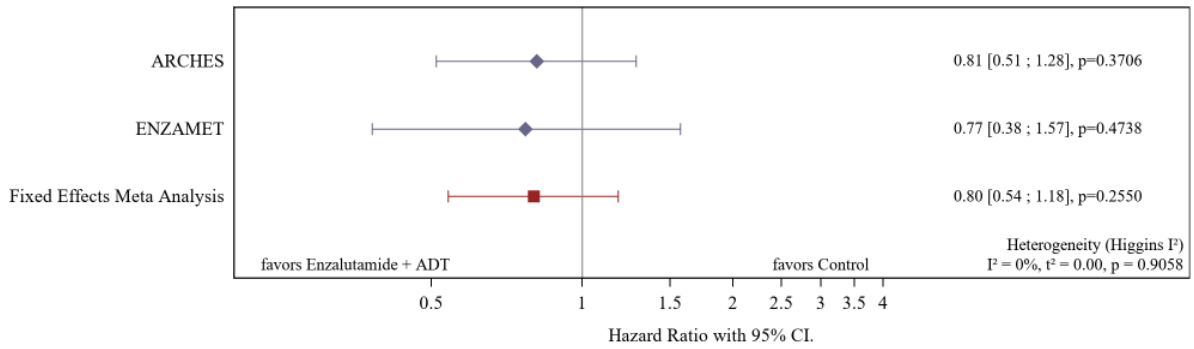


Abbildung 261: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“
Quelle: entnommen aus (85)

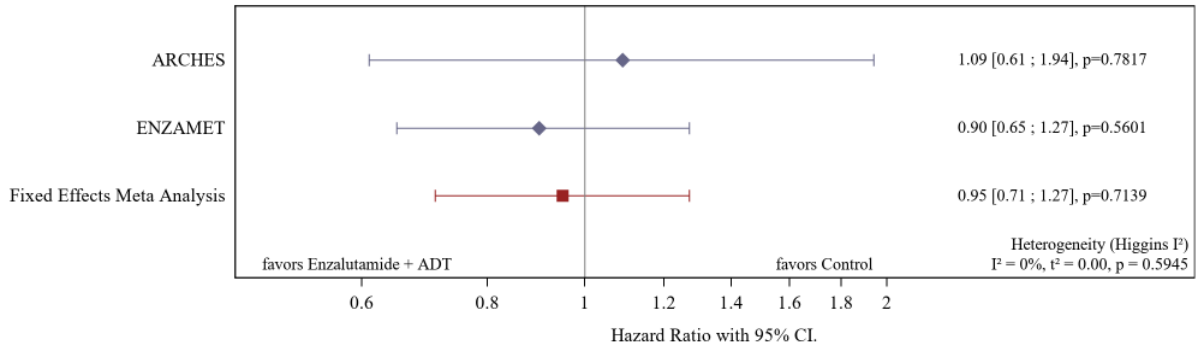


Abbildung 262: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“
Quelle: entnommen aus (85)

Tabelle 4-189: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**			**NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. 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								
Region								
Nordamerika	31	18,45 (15,88)	6,30 (1,85)	41	17,41 (15,51)	-0,57 (1,62)	6,87 [1,96; 11,77] p = 0,007	0,65 [0,17; 1,12]
Europa	27	25,62 (19,05)	-1,17 (1,93)	22	18,26 (17,05)	0,93 (2,17)	-2,10 [-8,01; 3,80] p = 0,477	-0,20 [-0,76; 0,37]
Rest der Welt	110	18,31 (15,30)	1,96 (0,83)	105	16,07 (13,67)	0,69 (0,89)	1,27 [-1,13; 3,67] p = 0,298	0,14 [-0,13; 0,41]
Interaktions-p-Wert								**p = 0,0136**

Quelle: (79)

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; 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*; SE: *Standard error*

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

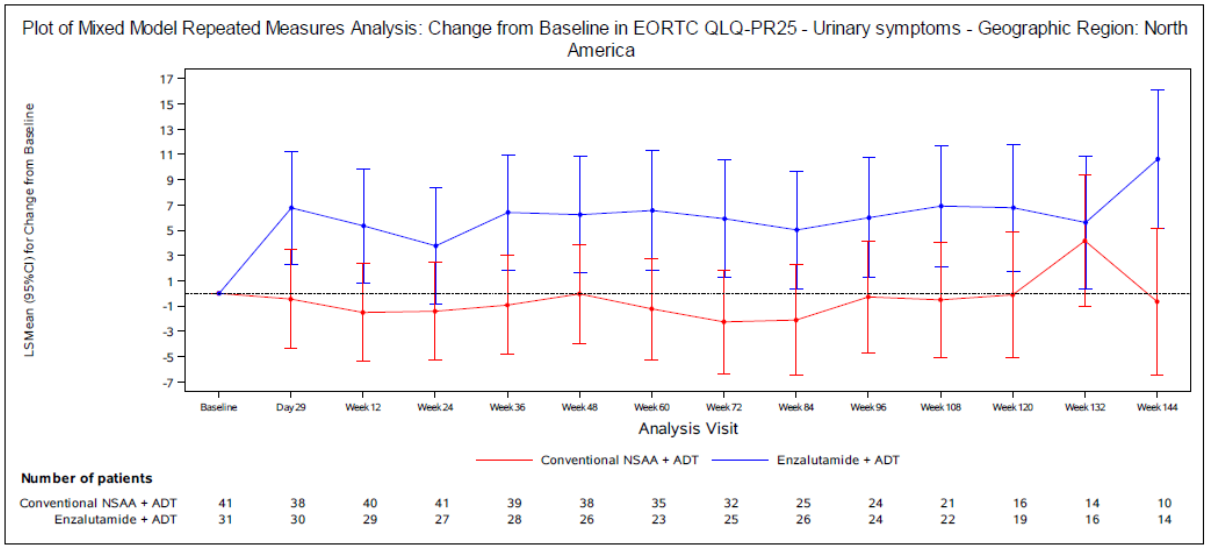


Abbildung 263: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

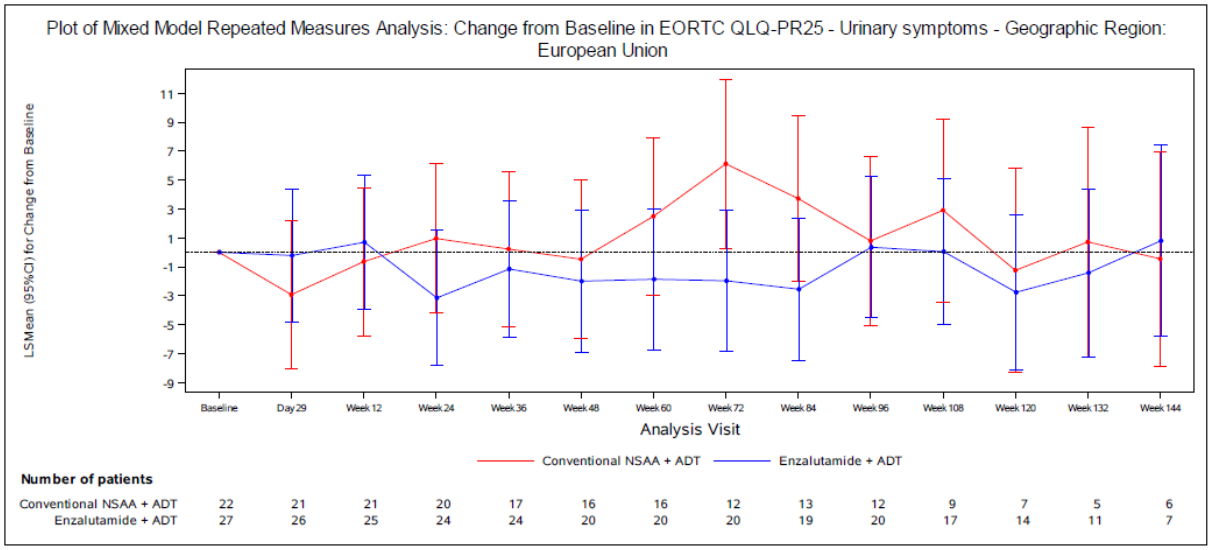


Abbildung 264: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

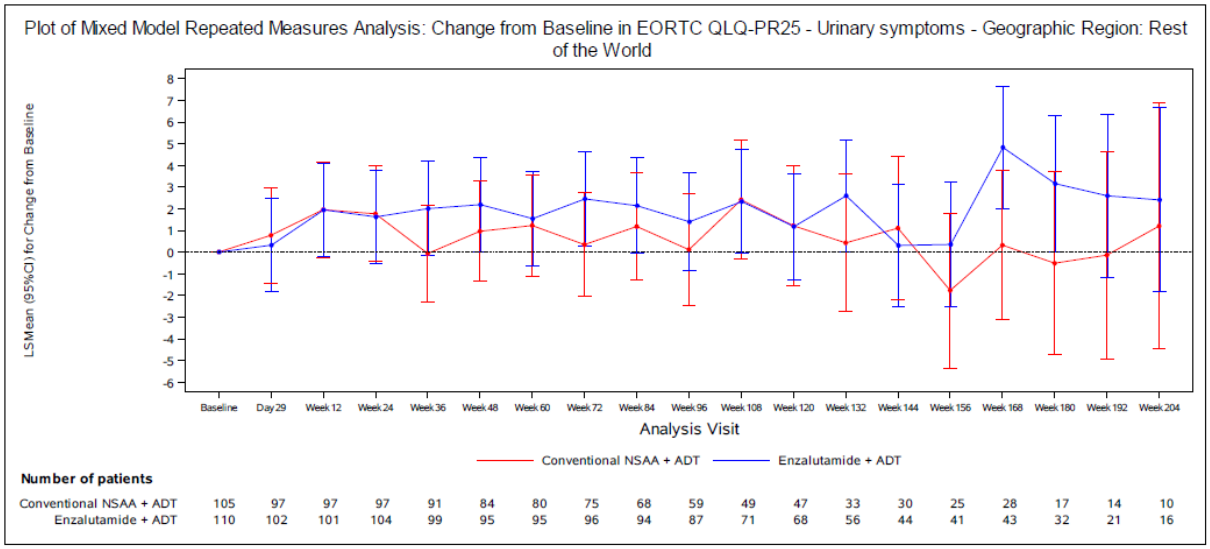


Abbildung 265: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-190: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a,b] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion					
Alter					
< 75 Jahre	49/143 (34,3)	19,32 [13,83; n. e.]	60/122 (49,2)	8,44 [5,85; 16,79]	0,57 [0,39; 0,84] p = 0,0040
≥ 75 Jahre	29/51 (56,9)	11,01 [5,62; 13,90]	29/53 (54,7)	11,17 [5,62; 16,69]	1,23 [0,72; 2,10] p = 0,4374
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0287**

Quelle: (81)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
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-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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

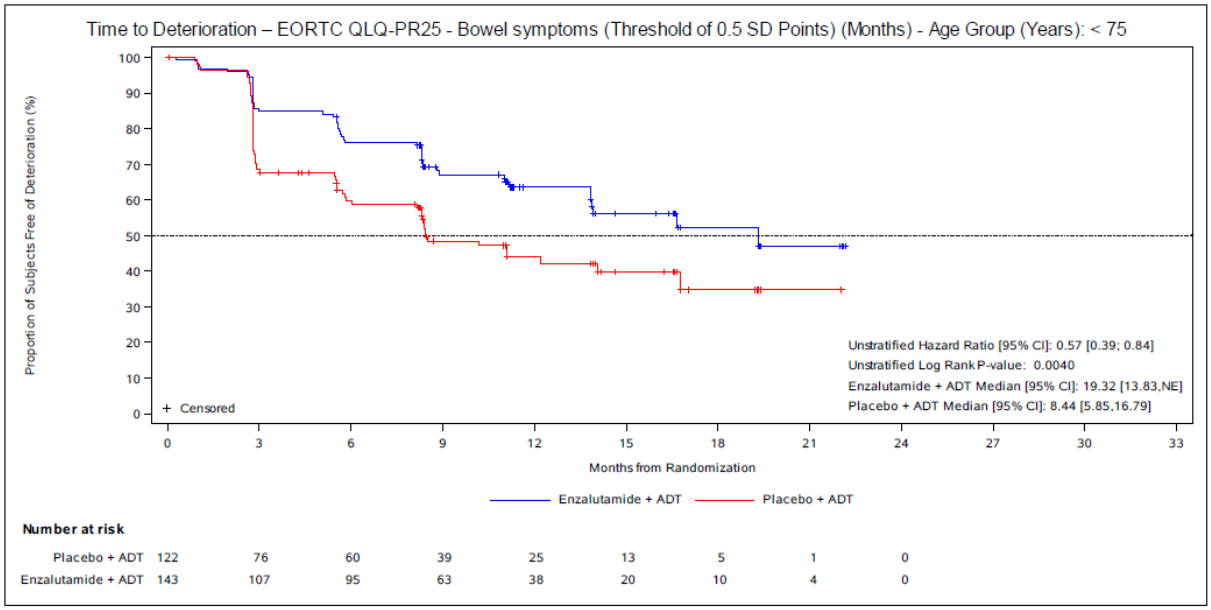


Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

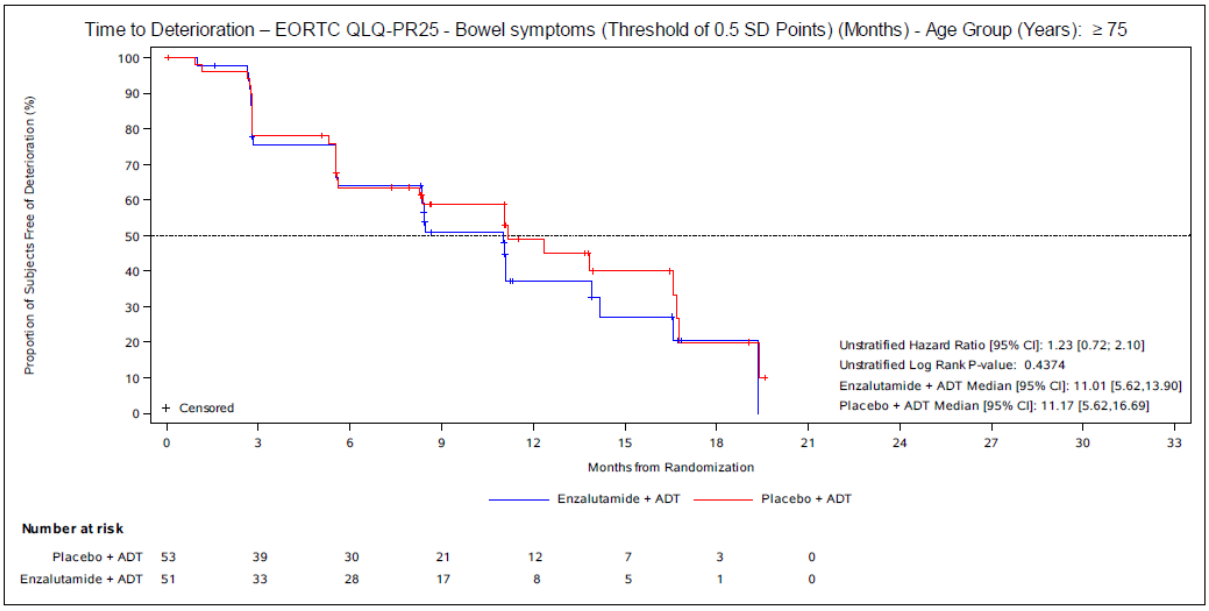


Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES, ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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 – Darmfunktion					
Region					
ARCHES					
Nordamerika	20/33 (60,6)	8,80 [2,83; 11,17]	10/25 (40,0)	n. e. [2,79; n. e.]	1,35 [0,61; 2,97] p = 0,4557
Europa	39/112 (34,8)	19,32 [13,83; n. e.]	51/99 (51,5)	8,44 [8,15; 16,69]	0,58 [0,38; 0,88] p = 0,0105
Rest der Welt	19/49 (38,8)	13,86 [11,01; n. e.]	28/51 (54,9)	11,10 [5,55; 16,79]	0,66 [0,36; 1,20] p = 0,1695
Interaktions-p-Wert					p = 0,2232
ENZAMET					
Nordamerika	23/36 (63,9)	4,29 [2,63; 19,35]	25/50 (50,0)	17,08 [5,72; 32,23]	1,61 [0,90; 2,86] p = 0,1034
Europa	15/29 (51,7)	27,66 [14,06; 36,01]	14/24 (58,3)	16,56 [5,39; 36,17]	0,74 [0,35; 1,57] p = 0,4342
Rest der Welt	76/130 (58,5)	11,33 [5,68; 17,05]	67/121 (55,4)	13,57 [8,41; 20,27]	1,09 [0,78; 1,51] p = 0,6287
Interaktions-p-Wert					p = 0,2168
Meta-Analyse					
Nordamerika					1,51 [0,95; 2,41] p = 0,0814
Europa					0,61 [0,42; 0,89] p = 0,0097
Rest der Welt					0,96 [0,72; 1,29] p = 0,8082
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0107**

Quelle: (79, 81, 85)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES); 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-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; n. e.: Nicht erreicht; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

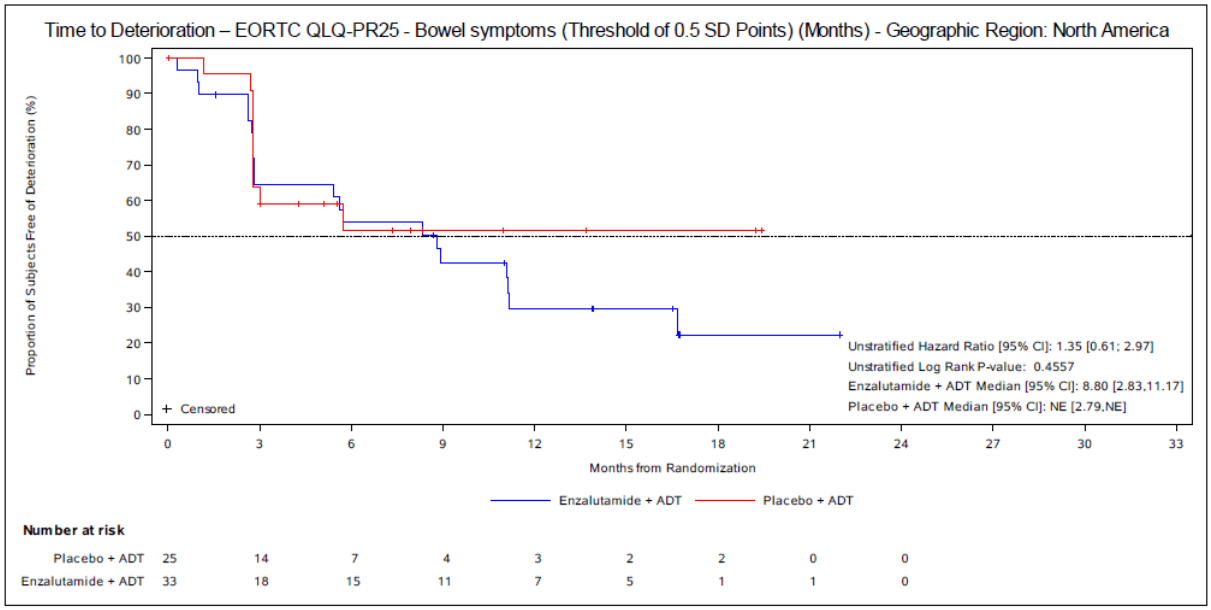


Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

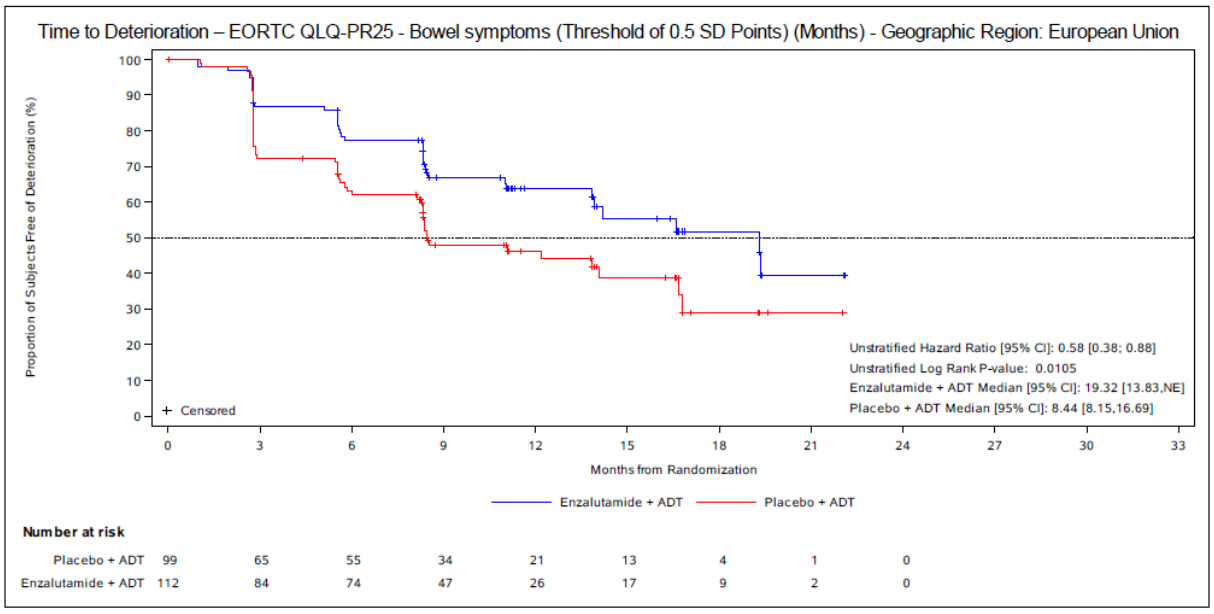


Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

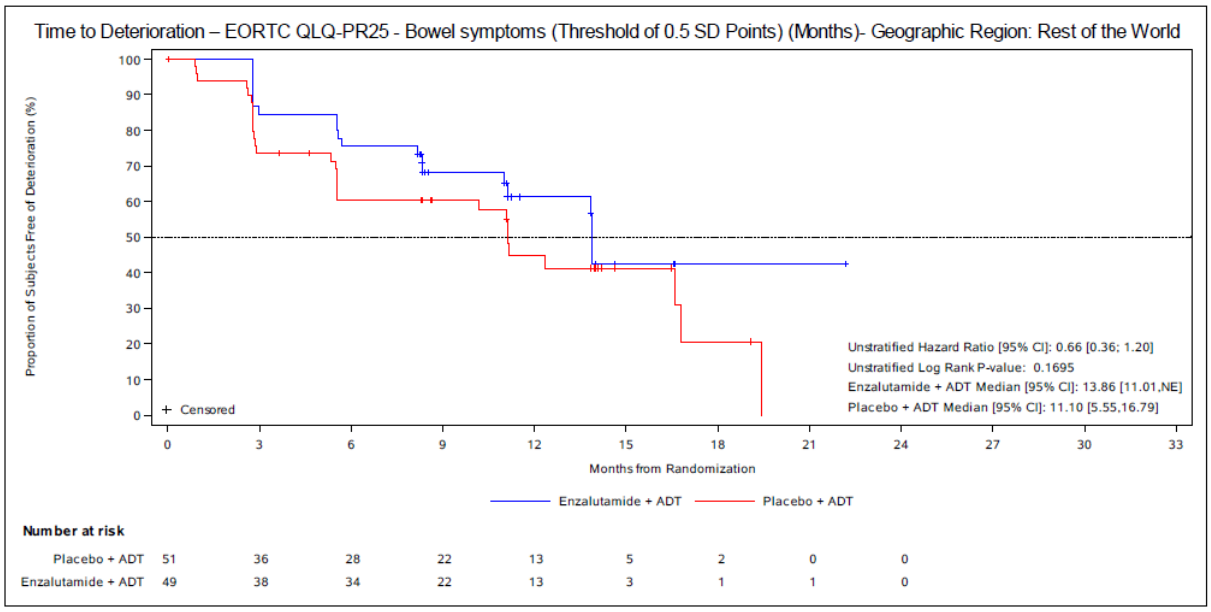


Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

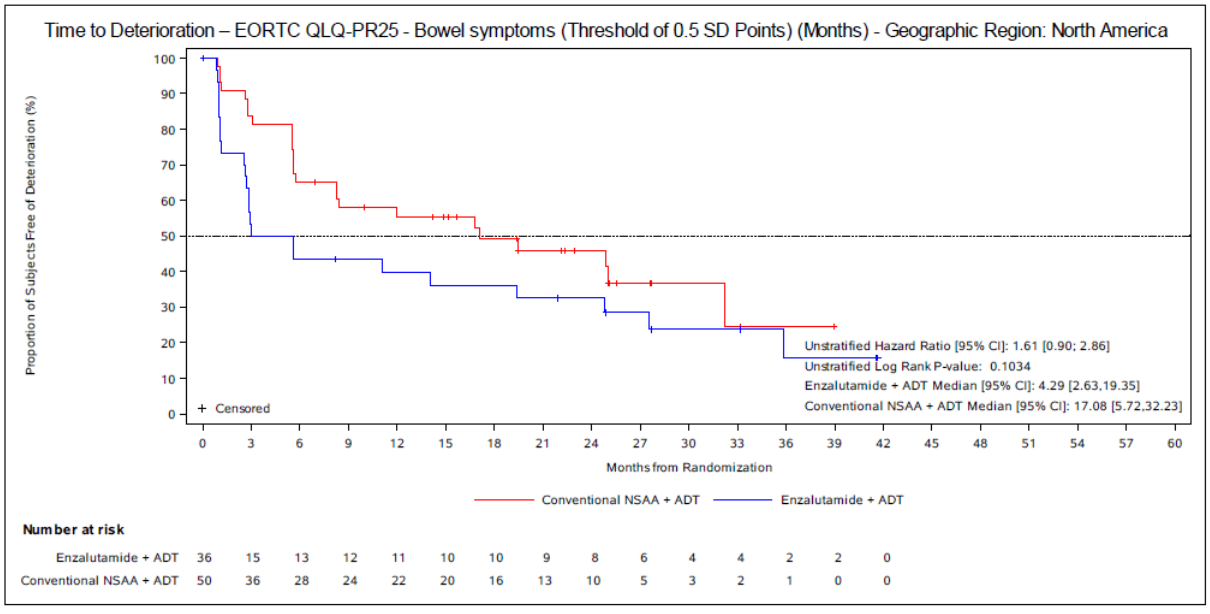


Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

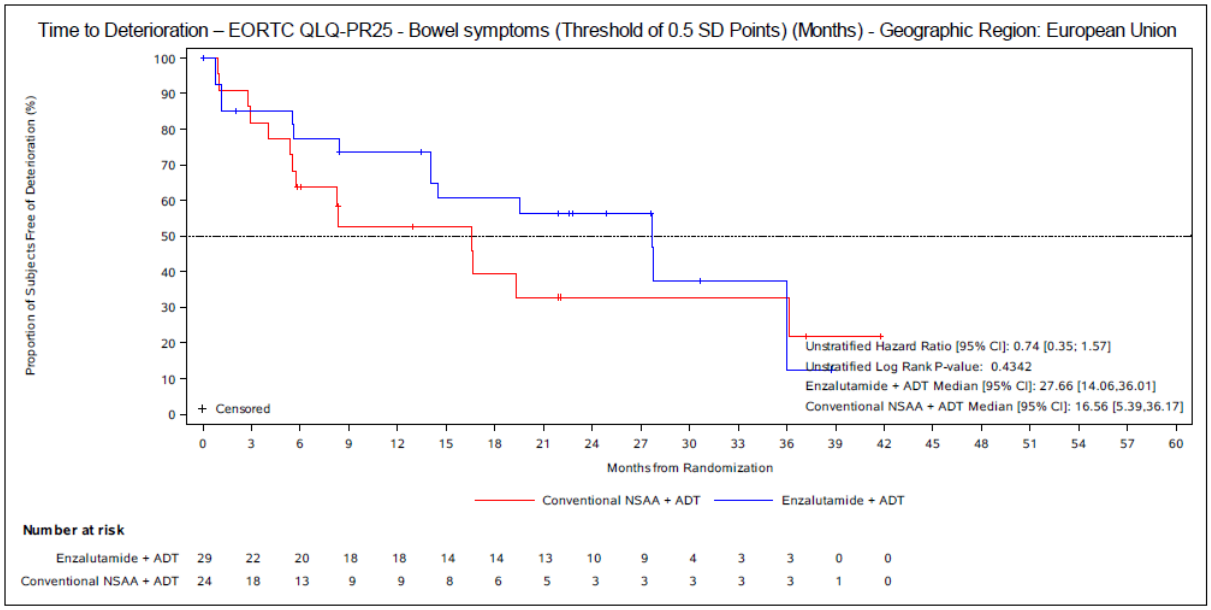


Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

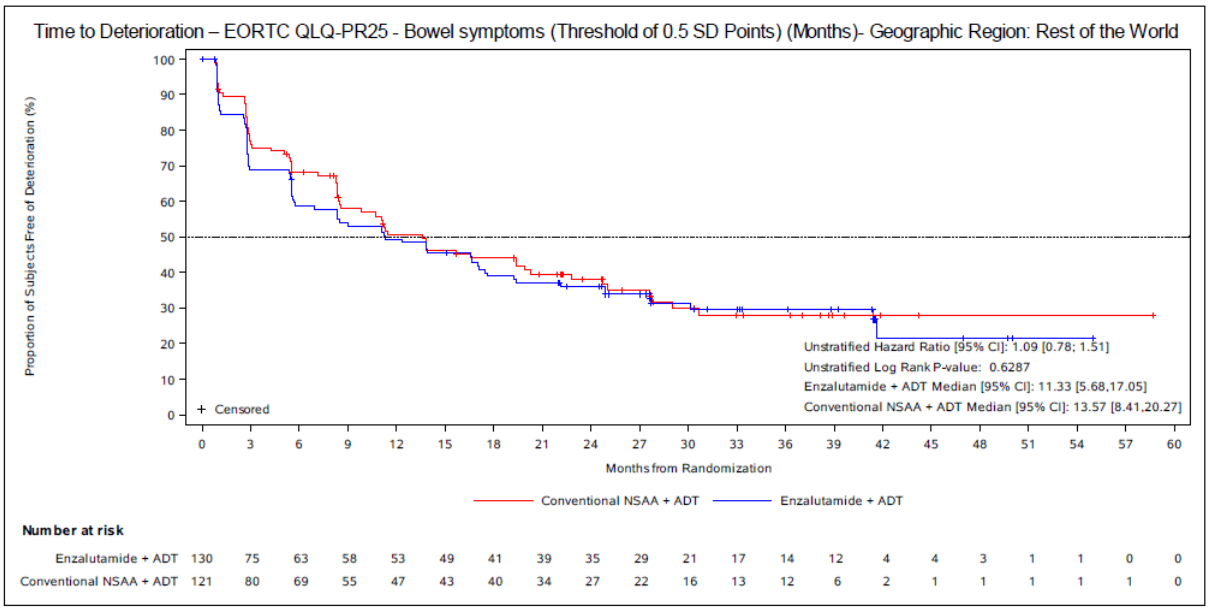


Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

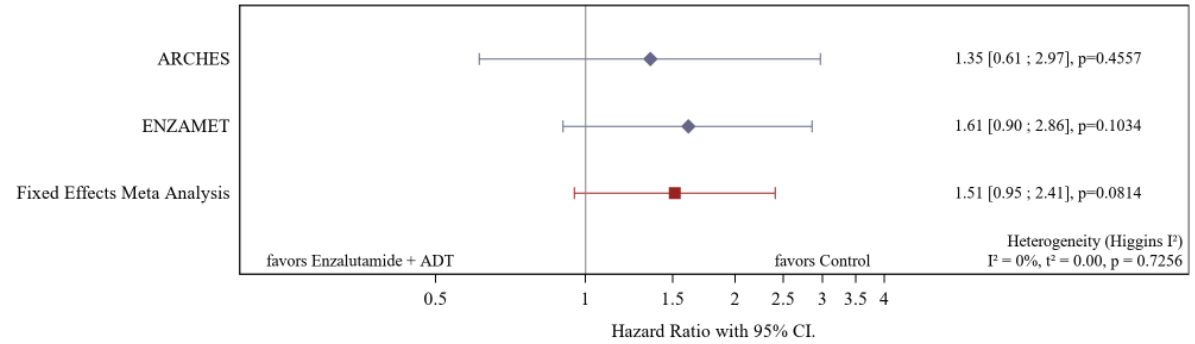


Abbildung 274: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“
Quelle: entnommen aus (85)

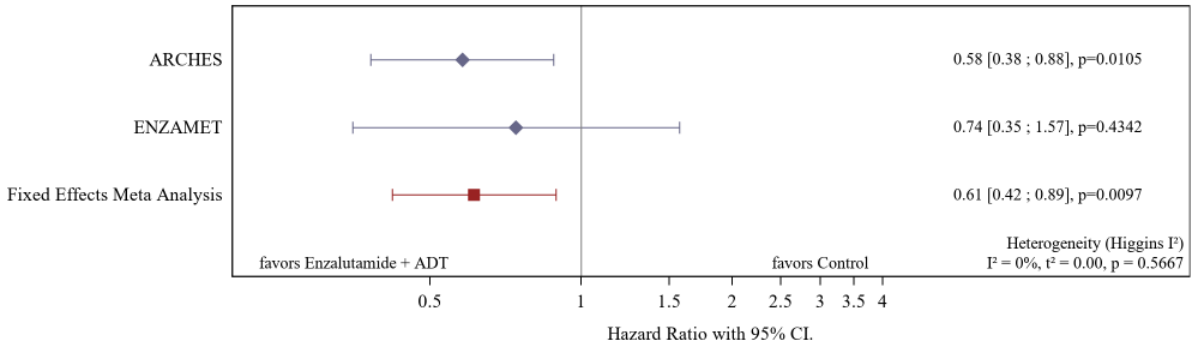


Abbildung 275: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“
Quelle: entnommen aus (85)

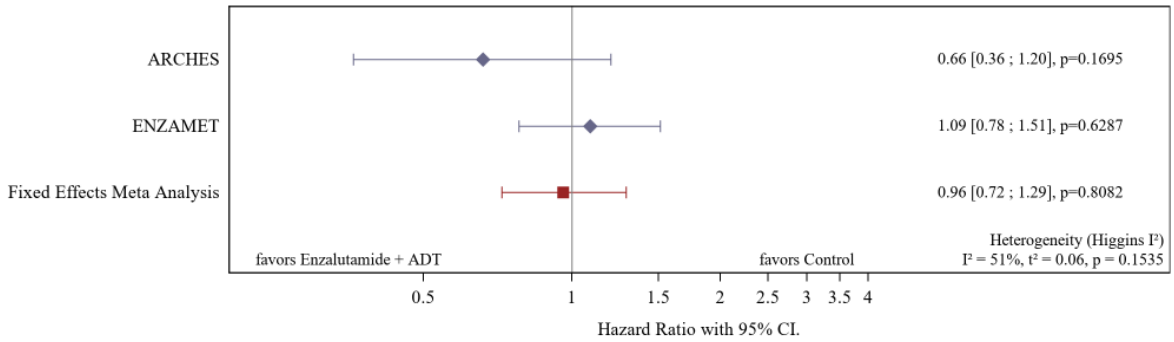


Abbildung 276: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“
Quelle: entnommen aus (85)

Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES, ENZAMET und der Meta-Analyse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES, ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**			**NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. 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								
Region								
ARCHES								
Nordamerika	28	3,27 (7,29)	4,16 (1,28)	22	2,27 (4,59)	4,23 (1,55)	-0,07 [-4,15; 4,01] p = 0,971	-0,01 [-0,57; 0,55]
Europa	98	4,59 (9,28)	-0,51 (0,78)	90	5,19 (8,43)	1,55 (0,81)	-2,06 [-4,30; 0,18] p = 0,071	-0,26 [-0,55; 0,03]
Rest der Welt	45	6,11 (9,13)	1,04 (1,40)	49	5,78 (12,64)	1,22 (1,31)	-0,18 [-4,12; 3,76] p = 0,926	-0,02 [-0,42; 0,39]
Interaktions-p-Wert								p = 0,4194
ENZAMET								
Nordamerika	30	2,50 (5,43)	2,74 (1,03)	43	3,10 (5,46)	2,84 (0,88)	-0,10 [-2,81; 2,61] p = 0,943	-0,02 [-0,48; 0,45]
Europa	27	6,17 (8,20)	-0,68 (0,74)	22	2,65 (5,39)	0,82 (0,85)	-1,50 [-3,78; 0,78] p = 0,192	-0,36 [-0,93; 0,20]
Rest der Welt	110	4,57 (8,95)	2,21 (0,49)	105	4,37 (7,23)	0,97 (0,52)	1,24 [-0,17; 2,64] p = 0,084	0,23 [-0,03; 0,50]
Interaktions-p-Wert								p = 0,1620

Endpunkt Studie ARCHES, ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**			**NSAA + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. 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)**
Meta-Analyse								
Nordamerika							-0,09 [-2,35; 2,17] p = 0,9374	-0,02 [-0,37; 0,34]
Europa							-1,79 [-3,38; -0,19] p = 0,0286	-0,28 [-0,54; -0,02]
Rest der Welt							1,08 [-0,25; 2,40] p = 0,1110	0,16 [-0,07; 0,38]
Interaktions-p-Wert								**p = 0,0255**

Quelle: (79, 81, 82, 84)

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; 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.

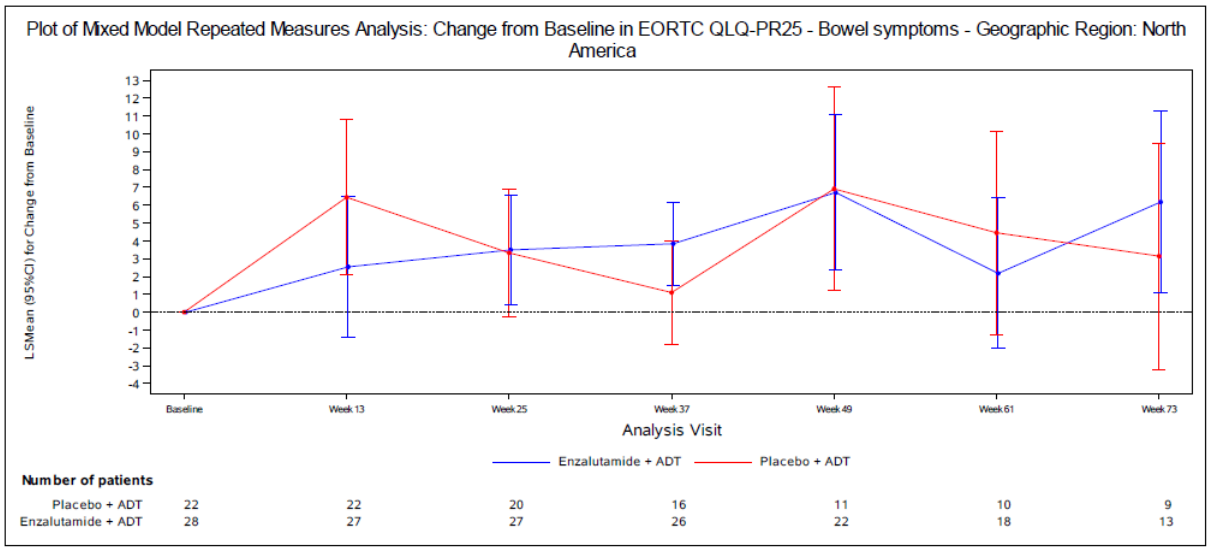


Abbildung 277: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

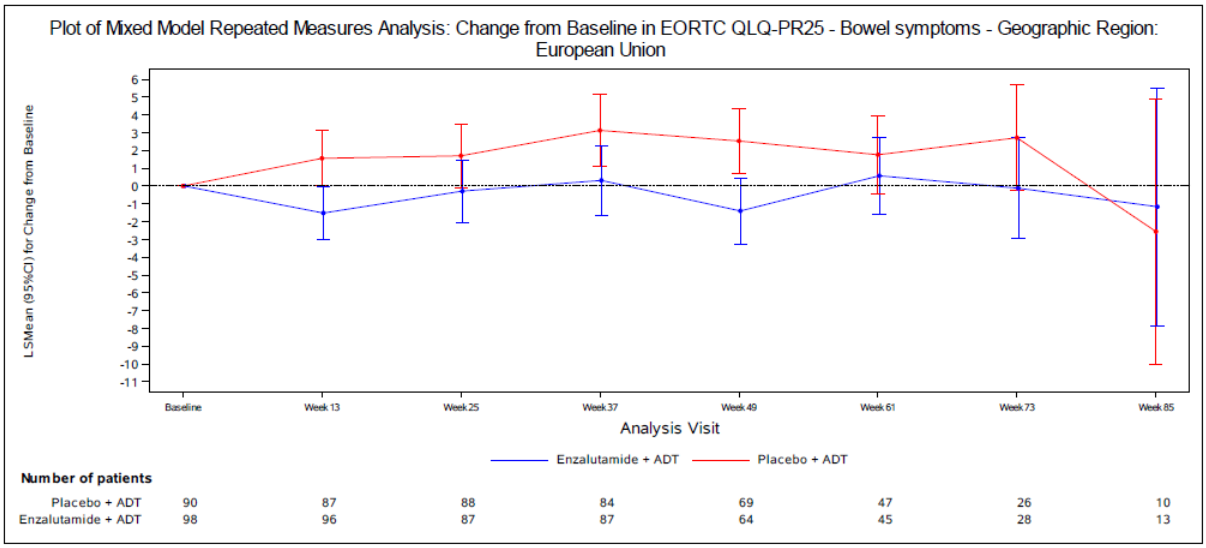


Abbildung 278: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

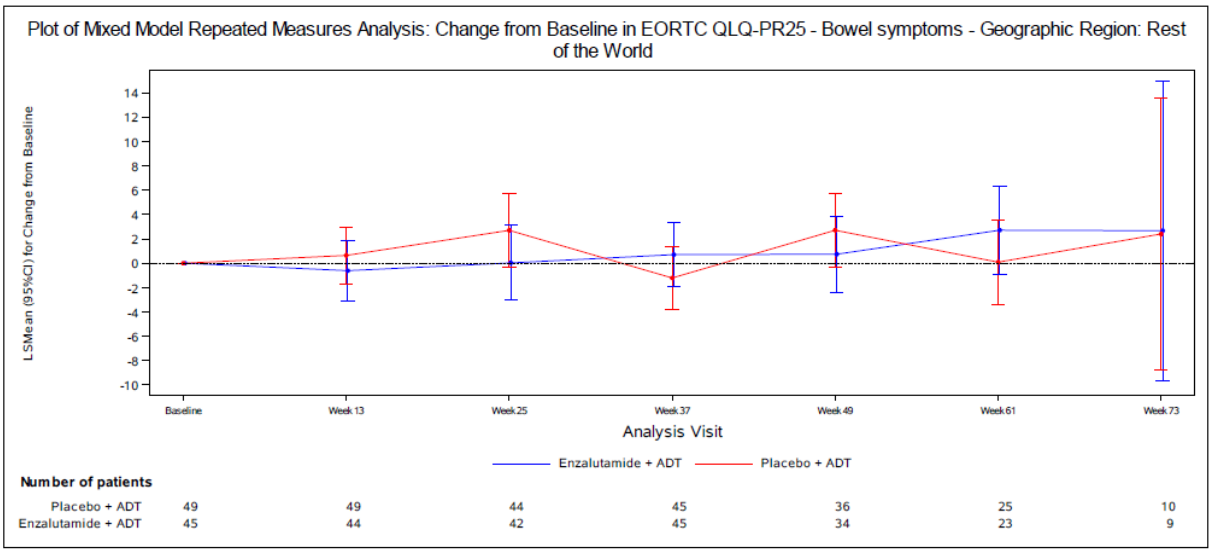


Abbildung 279: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

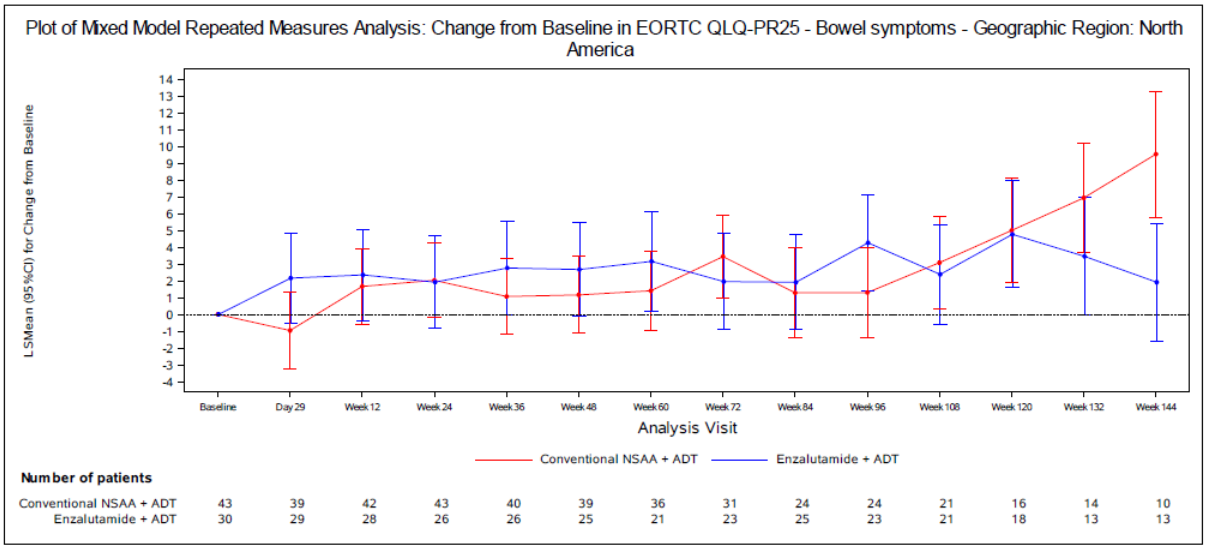


Abbildung 280: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

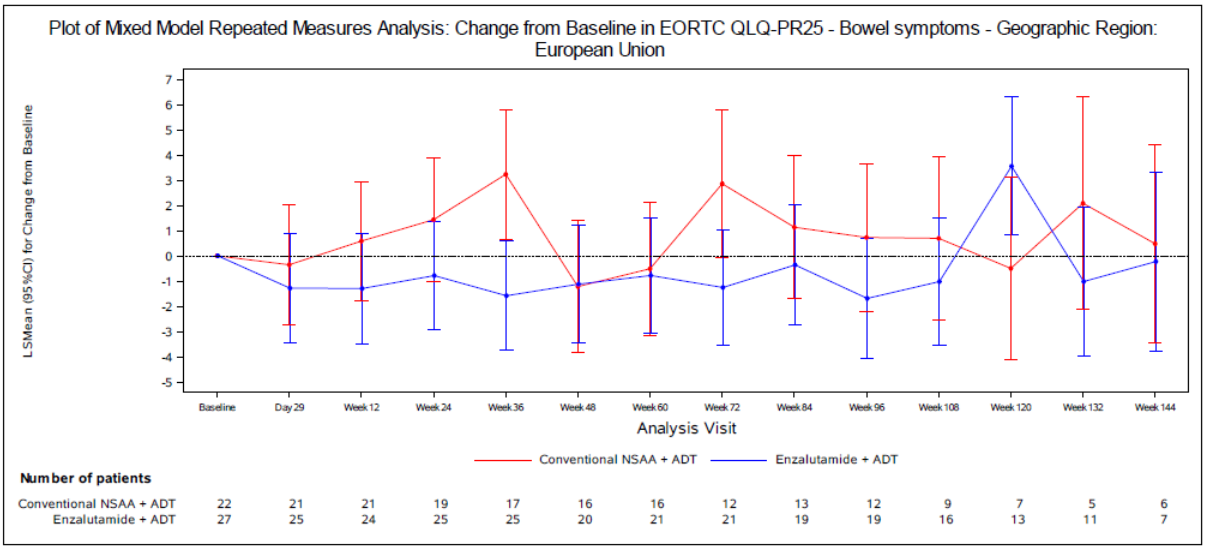


Abbildung 281: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

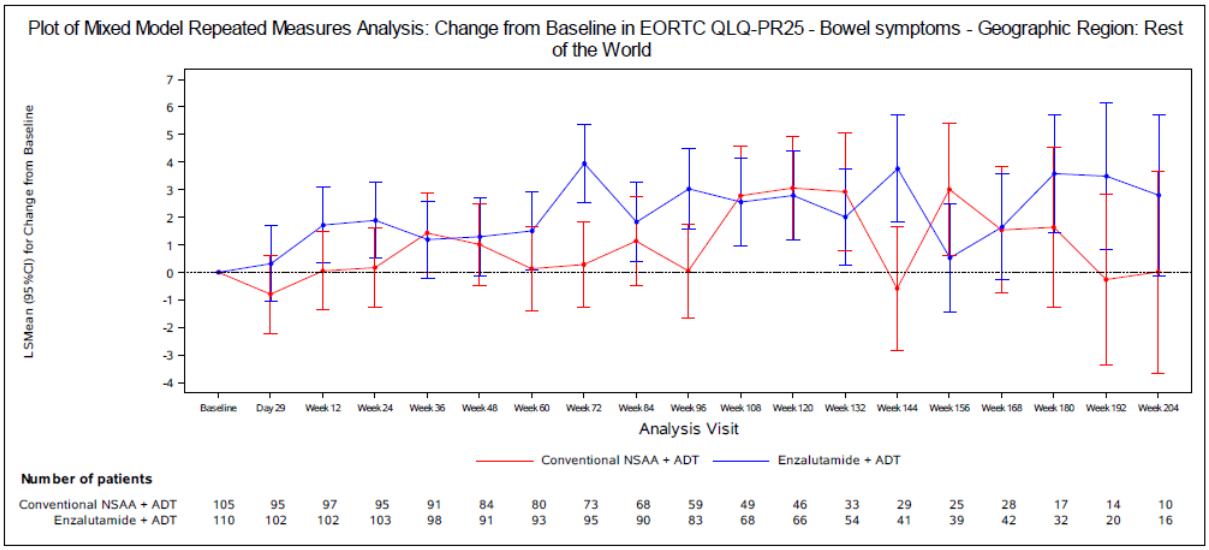


Abbildung 282: Graphische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ – Studie ENZAMET (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (80)

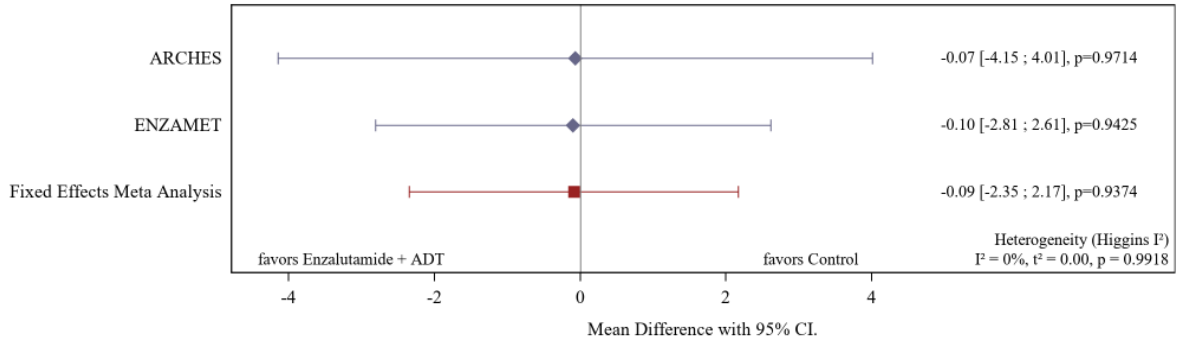


Abbildung 283: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM)
Quelle: entnommen aus (85)

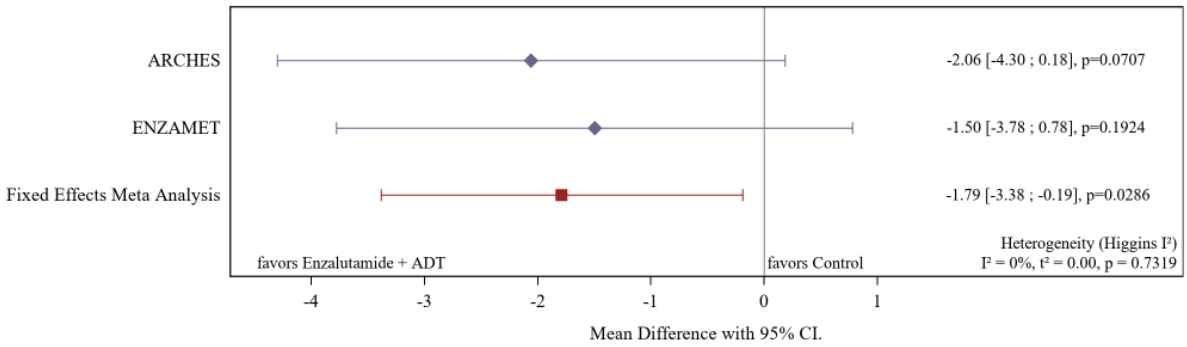


Abbildung 284: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM)
Quelle: entnommen aus (85)

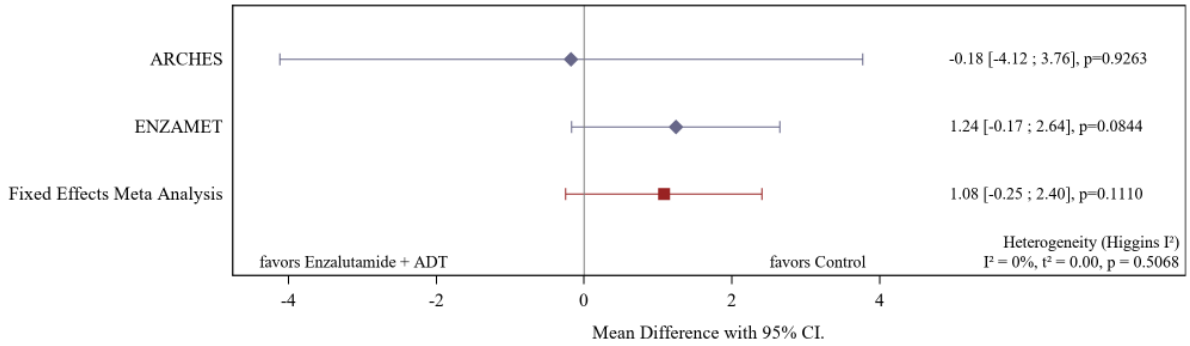


Abbildung 285: *Forest-Plot* der Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion“ (MMRM)
Quelle: entnommen aus (85)

Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES	**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]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie					
Region					
Nordamerika	21/33 (63,6)	5,55 [2,83; 11,10]	15/25 (60,0)	5,72 [2,86; 13,57]	1,03 [0,52; 2,05] p = 0,9268
Europa	65/112 (58,0)	8,31 [5,55; 11,20]	64/99 (64,6)	5,55 [2,96; 8,11]	0,80 [0,56; 1,14] p = 0,2157
Rest der Welt	32/49 (65,3)	5,72 [2,89; 8,31]	21/51 (41,2)	16,79 [8,48; n. e.]	2,32 [1,31; 4,13] p = 0,0033
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0089**

Quelle: (81)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
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-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; n. e.: Nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

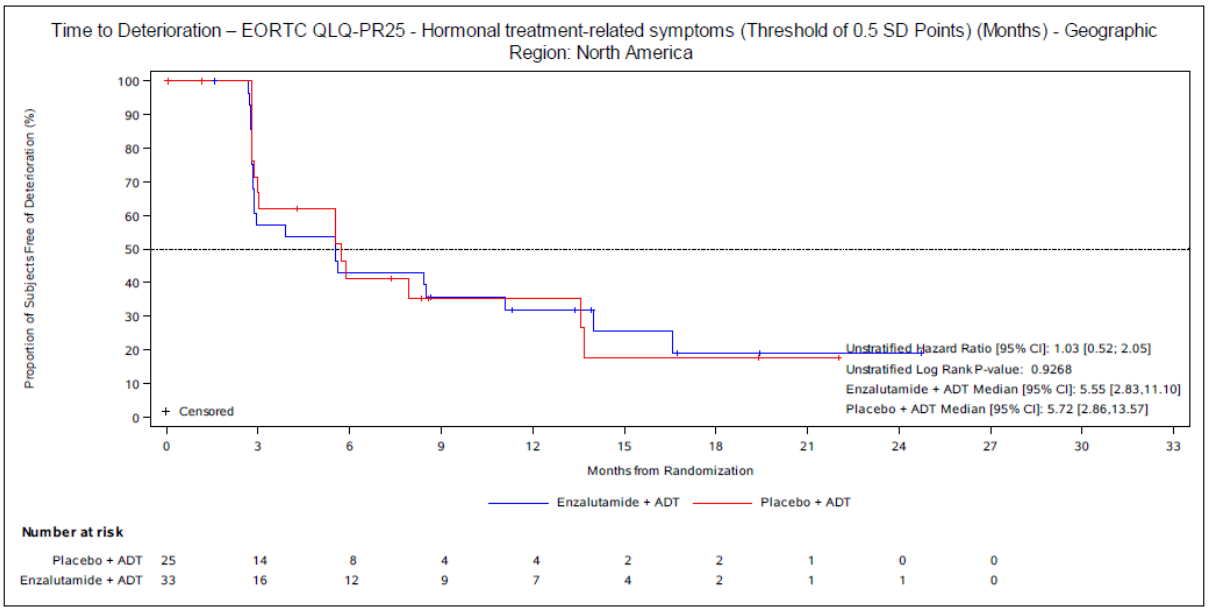


Abbildung 286: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

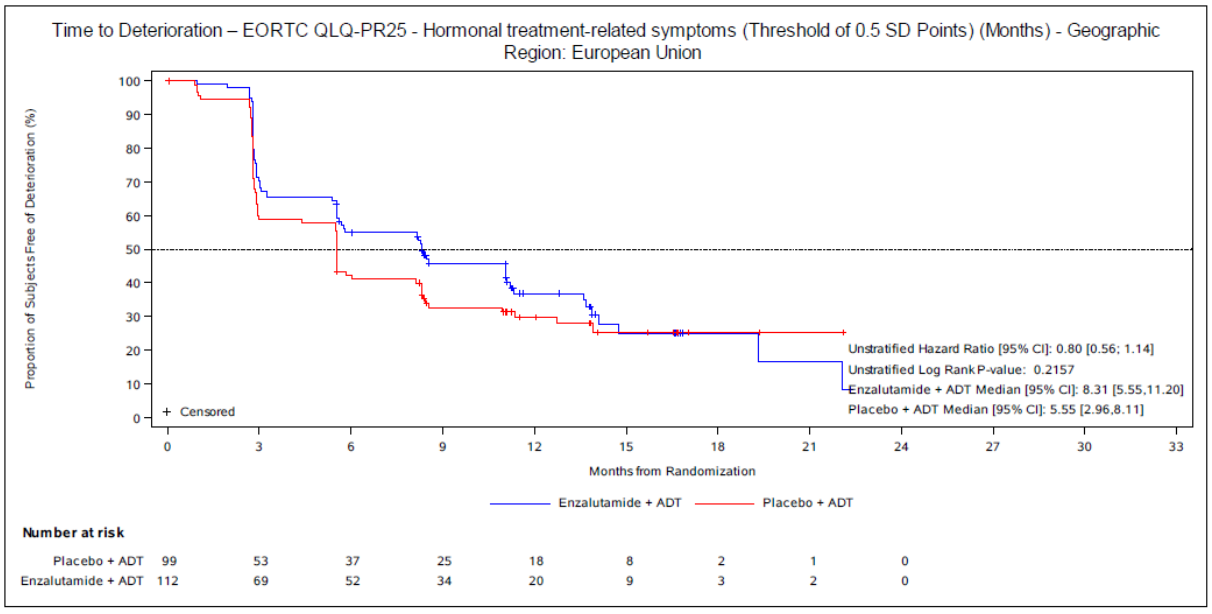


Abbildung 287: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

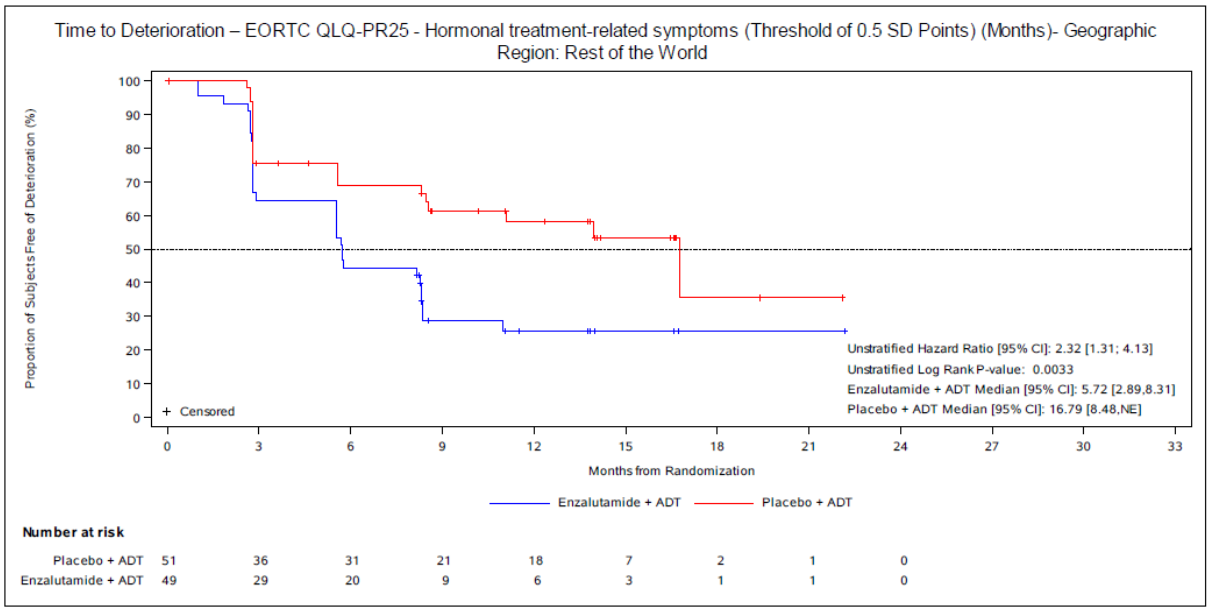


Abbildung 288: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (83)

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES	**Enzalutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + 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 FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie								
Region								
Nordamerika	29	23,95 (3,38)	0,82 (0,59)	22	21,66 (6,53)	0,17 (0,72)	0,65 [-1,25; 2,55] p = 0,496	0,19 [-0,37; 0,74]
Europa	103	20,68 (4,99)	-0,91 (0,43)	91	20,21 (5,32)	-0,11 (0,47)	-0,80 [-2,06; 0,47] p = 0,215	-0,18 [-0,46; 0,11]
Rest der Welt	46	17,86 (7,16)	0,25 (0,81)	49	18,05 (7,14)	-1,75 (0,78)	2,00 [-0,24; 4,25] p = 0,079	0,36 [-0,05; 0,76]
Interaktions-p-Wert								**p = 0,0409**

Quelle: (81)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; 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*; SE: *Standard error*

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

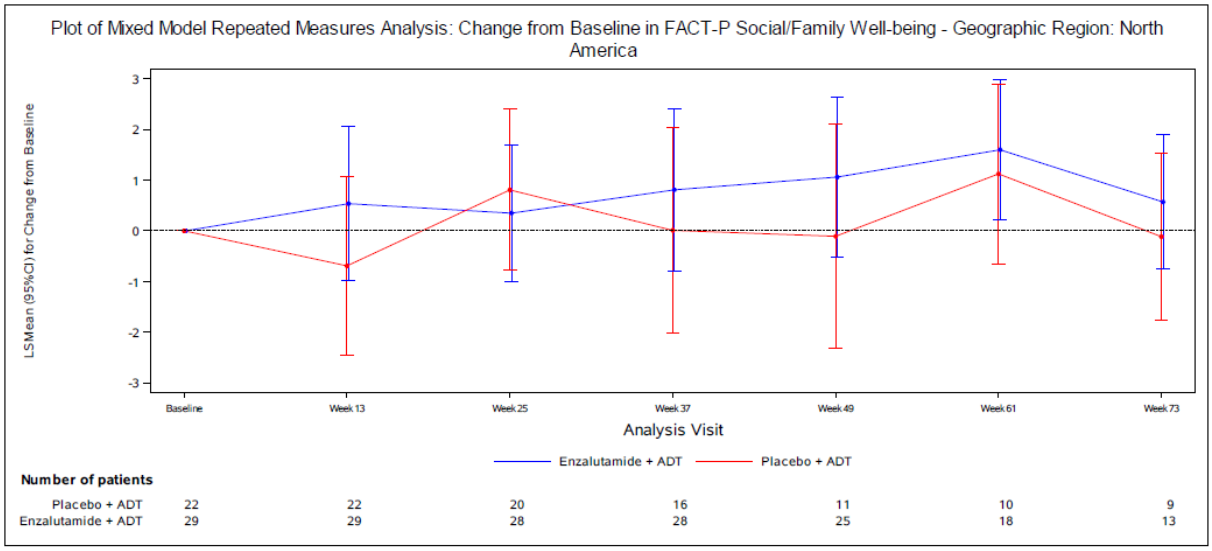


Abbildung 289: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

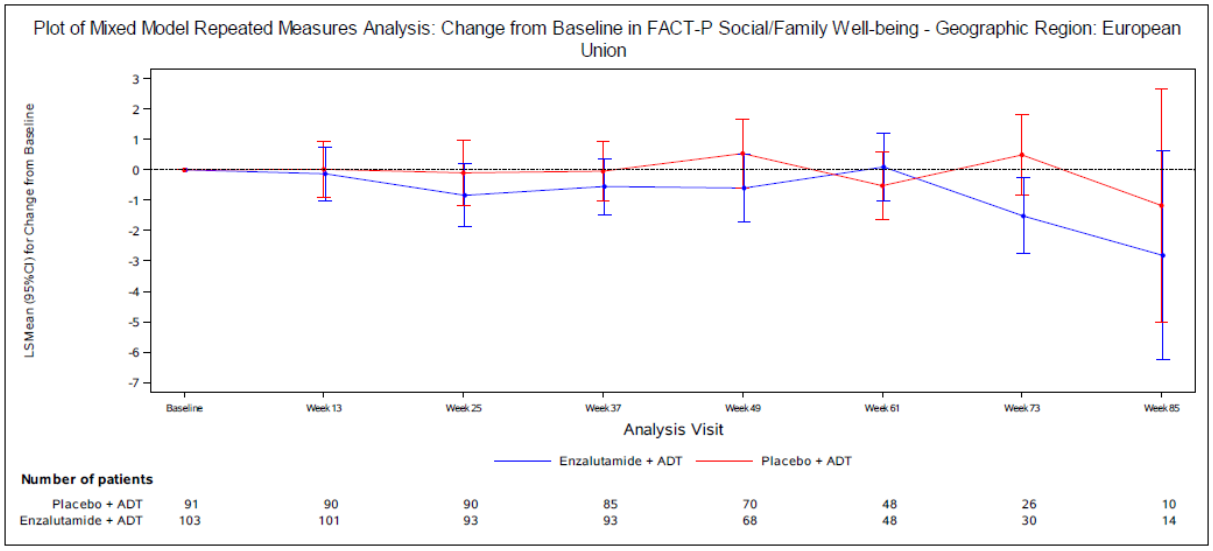


Abbildung 290: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

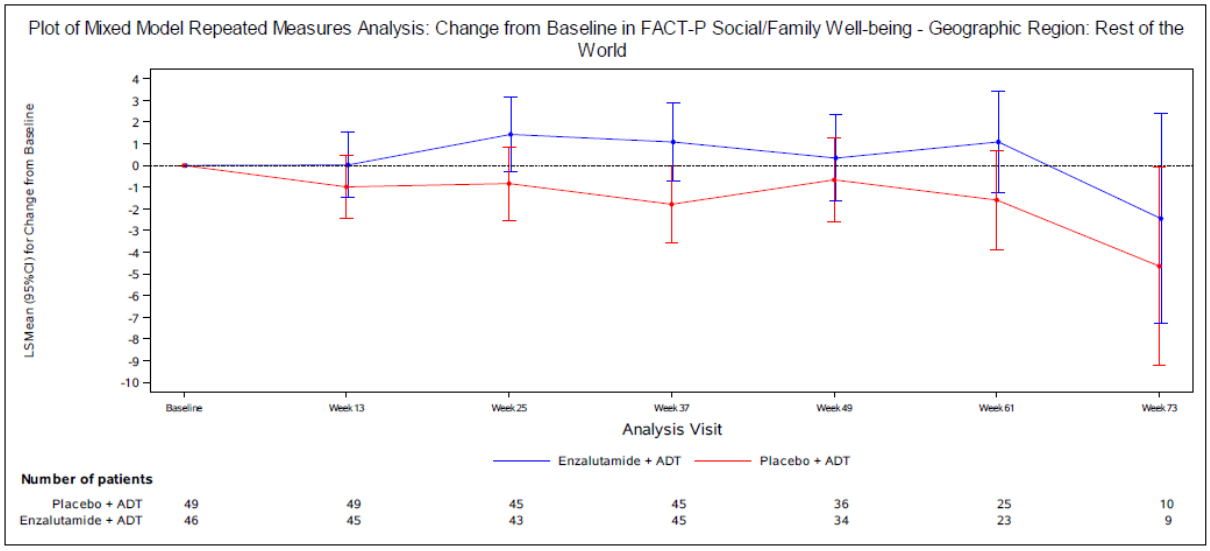


Abbildung 291: Grafische Darstellung für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ – Studie ARCHES (MMRM-Analyse)
Quelle: entnommen aus (83)

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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					
Region					
Nordamerika	23/36 (63,9)	2,92 [1,15; 9,00]	22/50 (44,0)	8,48 [5,36; n. e.]	1,68 [0,93; 3,06] p = 0,0830
Europa	13/29 (44,8)	n. e. [1,05; n. e.]	13/24 (54,2)	4,19 [1,18; n. e.]	0,72 [0,33; 1,57] p = 0,4022
Rest der Welt	64/130 (49,2)	3,58 [2,76; n. e.]	71/121 (58,7)	2,89 [2,79; 8,08]	0,78 [0,55; 1,11] p = 0,1682
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0409**

Quelle: (79)
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-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.

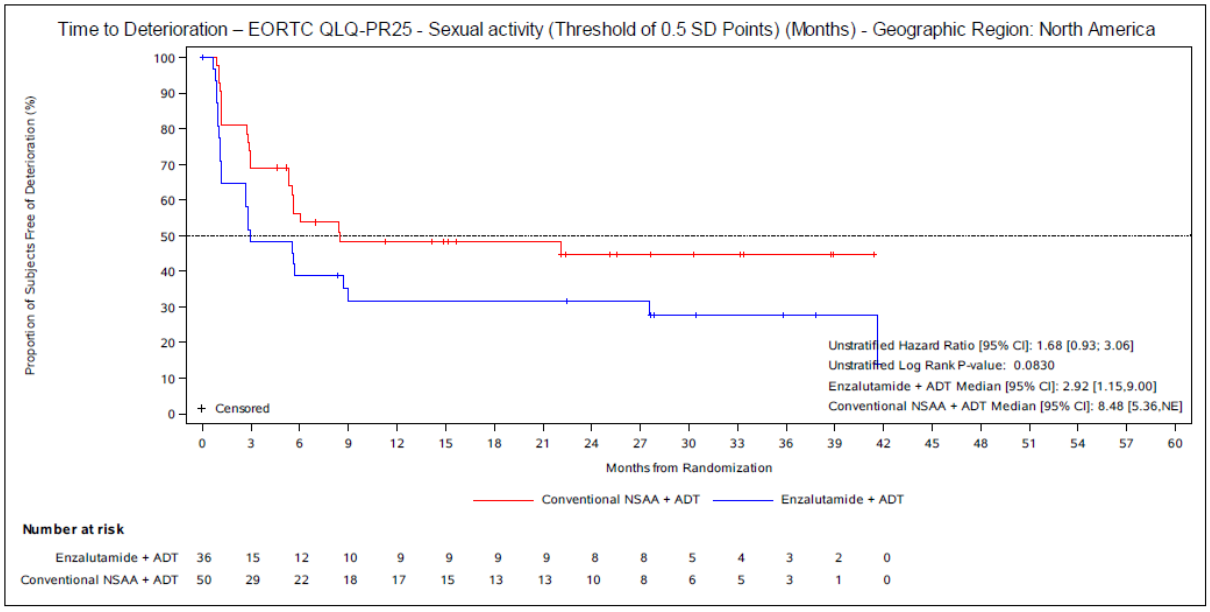


Abbildung 292: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

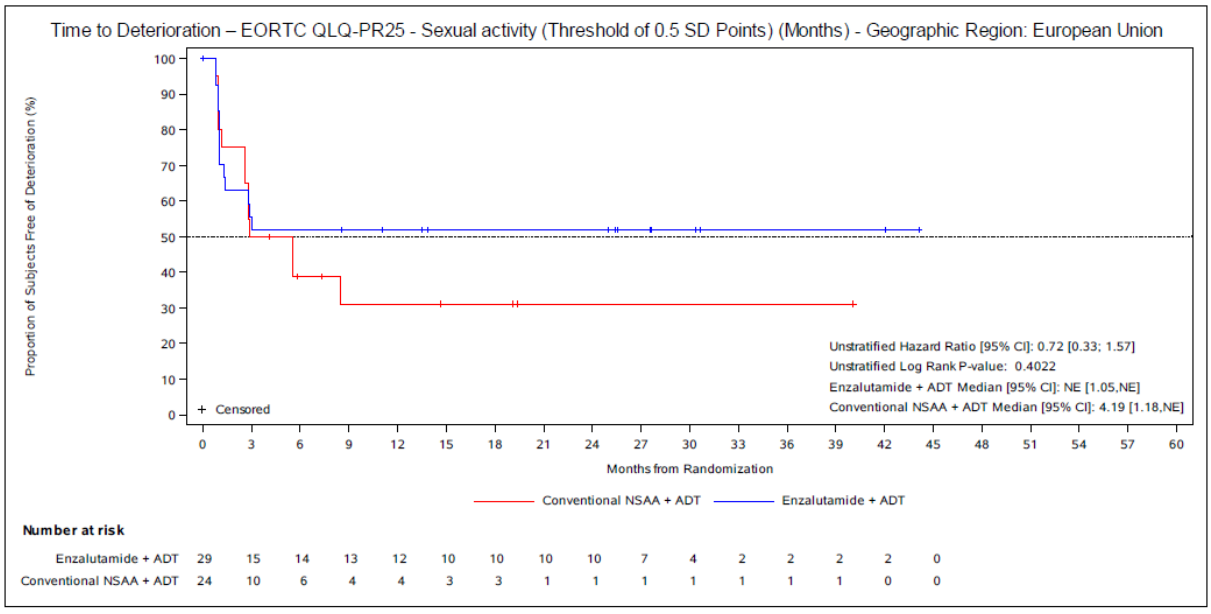


Abbildung 293: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

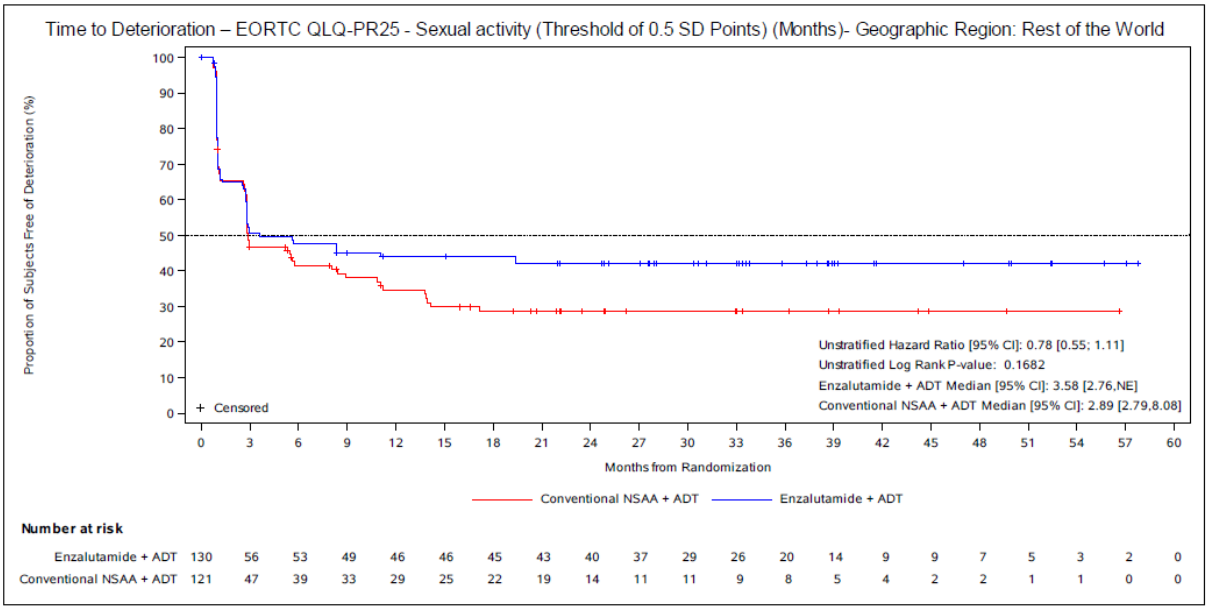


Abbildung 294: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. 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 – Sexualfunktion					
Region					
Nordamerika	13/36 (36,1)	9,00 [0,95; 22,24]	6/50 (12,0)	13,96 [0,92; n. e.]	1,79 [0,67; 4,78] p = 0,2380
Europa	4/29 (13,8)	5,75 [0,92; 16,69]	1/24 (4,2)	n. e. [8,28; n. e.]	5,51 [0,59; 51,69] p = 0,0978
Rest der Welt	15/130 (11,5)	8,31 [2,79; n. e.]	22/121 (18,2)	5,42 [2,79; 8,28]	0,58 [0,30; 1,15] p = 0,1139
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0426**

Quelle: (79)
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-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.

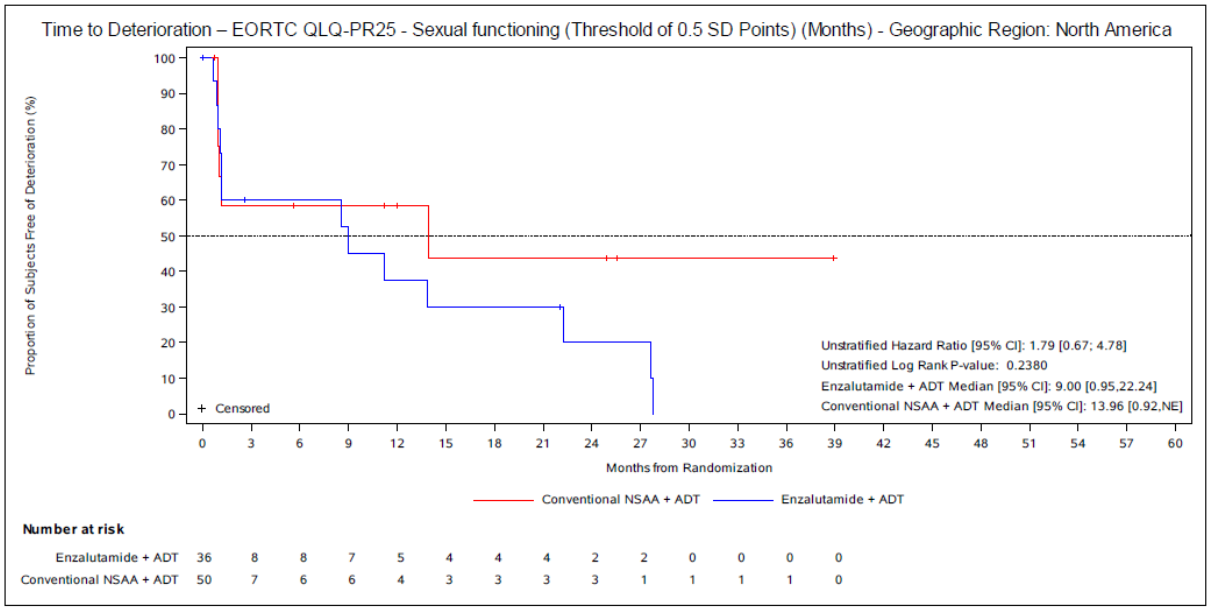


Abbildung 295: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

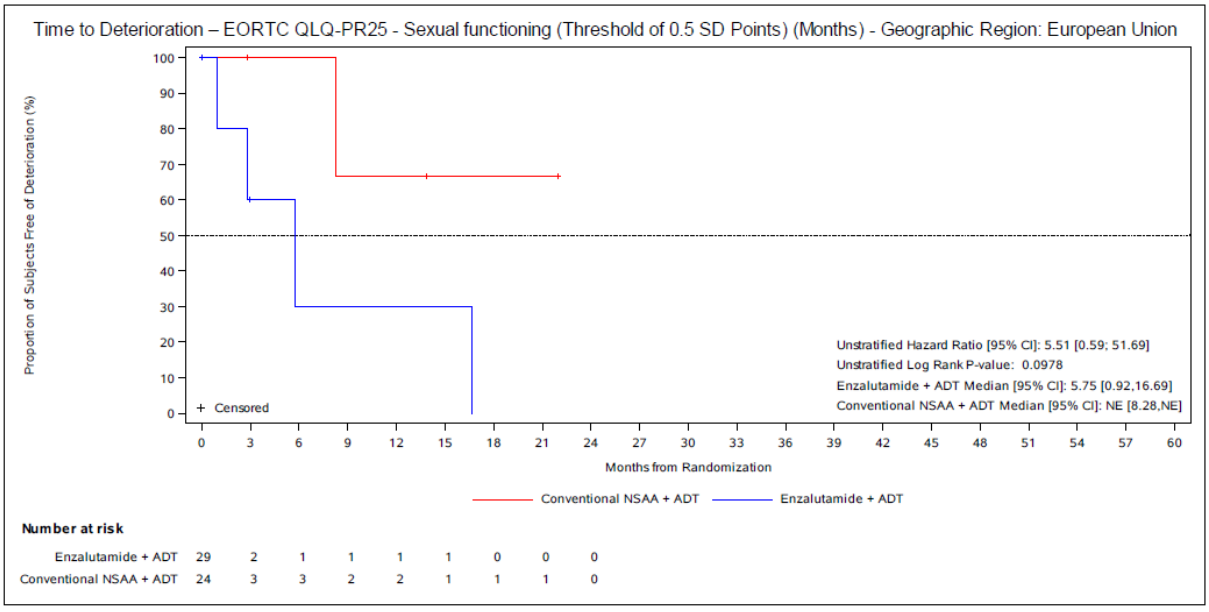


Abbildung 296: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

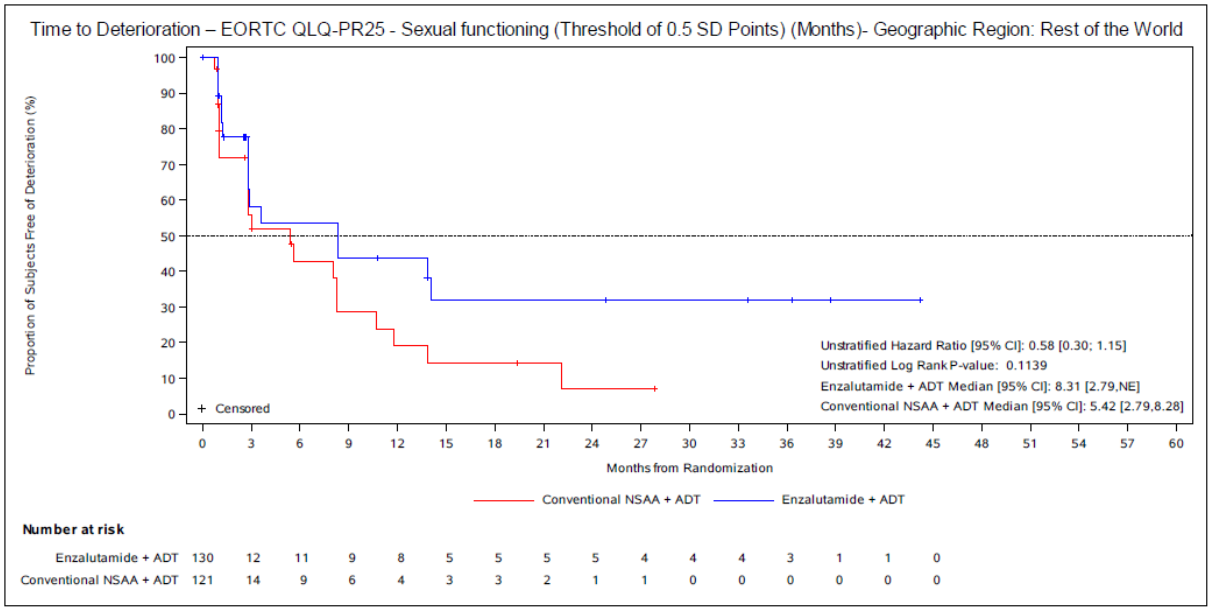


Abbildung 297: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ – Studie ENZAMET
Quelle: entnommen aus (80)

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen „Sicherheit“ – Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen zur Studie ARCHES für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie ARCHES	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI] Monate**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR[a,b] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Unerwünschte Ereignisse					
Alter					
< 75 Jahre	129/143 (90,2)	0,92 [0,62; 0,99]	107/121 (88,4)	1,08 [0,89;2,63]	1,19 [0,92; 1,55] p = 0,1826
≥ 75 Jahre	47/49 (95,9)	0,95 [0,62; 1,68]	44/53 (83,0)	2,79 [0,95;5,42]	2,17 [1,41; 3,33] p = 0,0003
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0366**
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
Alter					
< 75 Jahre	129/143 (90,2)	0,92 [0,62; 0,99]	107/121 (88,4)	1,08 [0,89;2,63]	1,19 [0,92; 1,55] p = 0,1826
≥ 75 Jahre	46/49 (93,9)	0,95 [0,62; 1,68]	44/53 (83,0)	2,79 [0,95;5,42]	2,10 [1,36; 3,24] p = 0,0006
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0468**

Quelle: (86)
Datenschnitt: 14.10.2018 (Studie ARCHES)
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
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population.

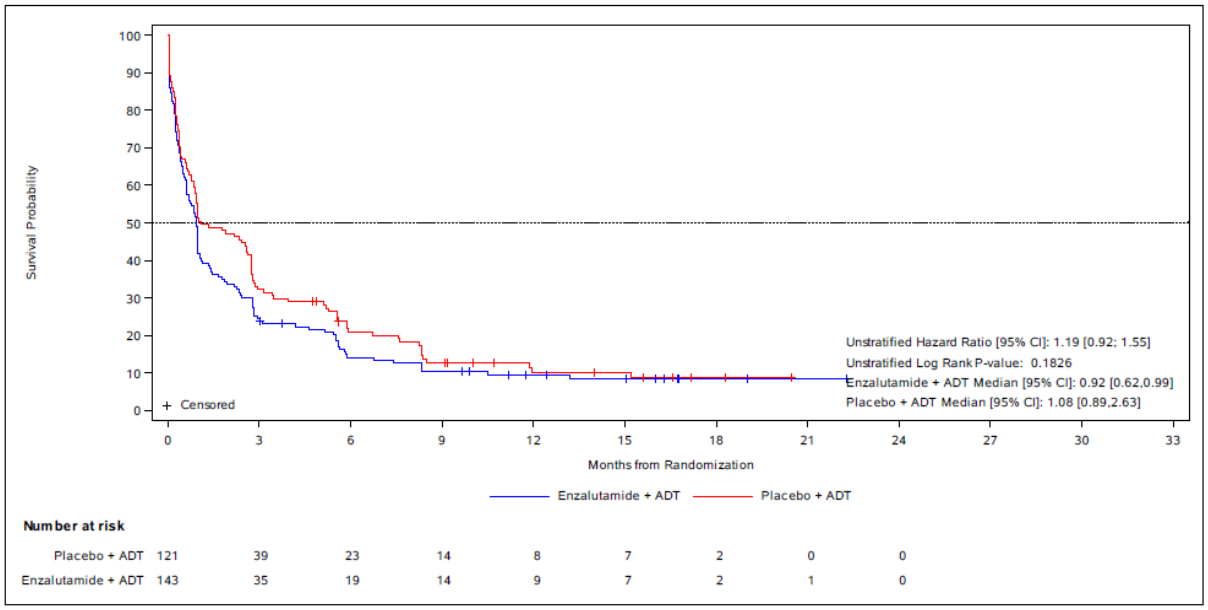


Abbildung 298: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

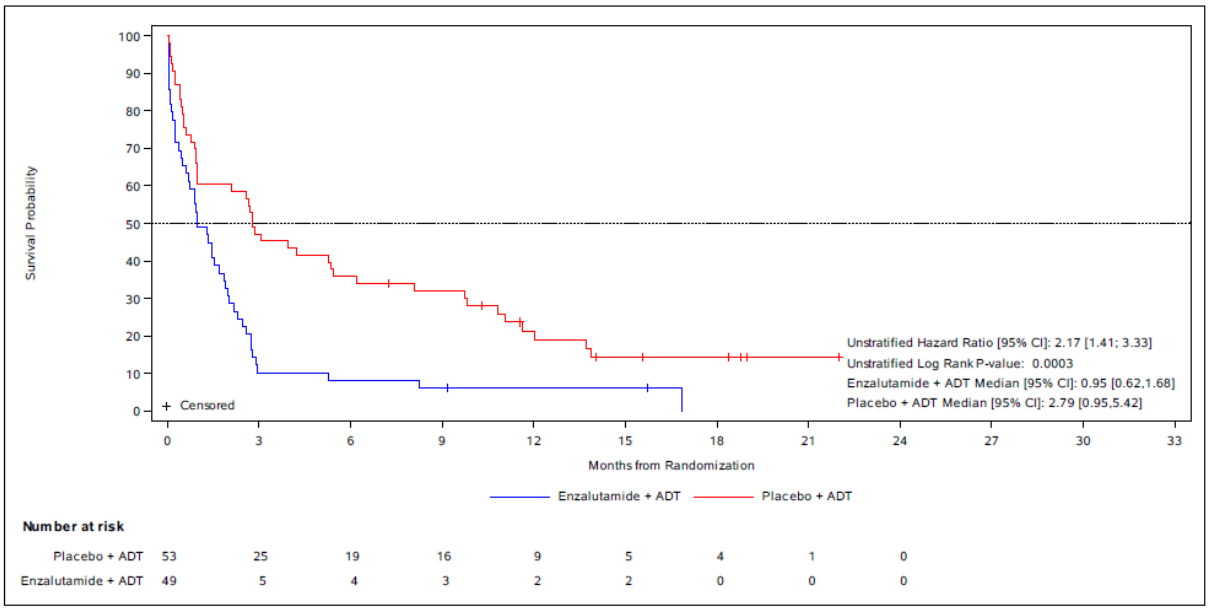


Abbildung 299: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

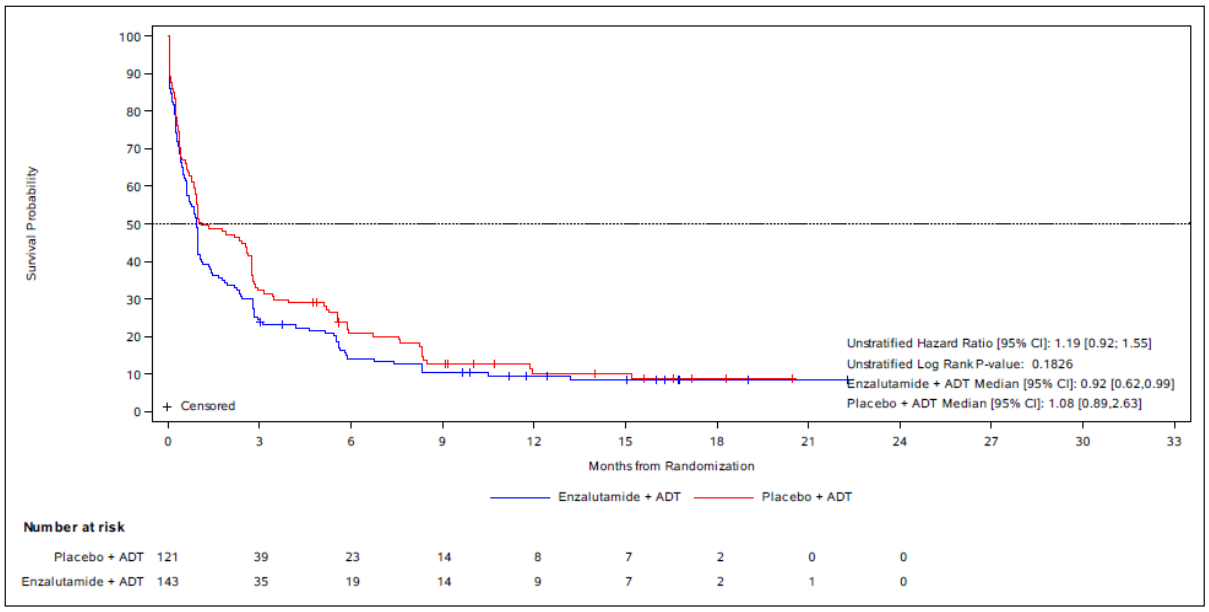


Abbildung 300: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

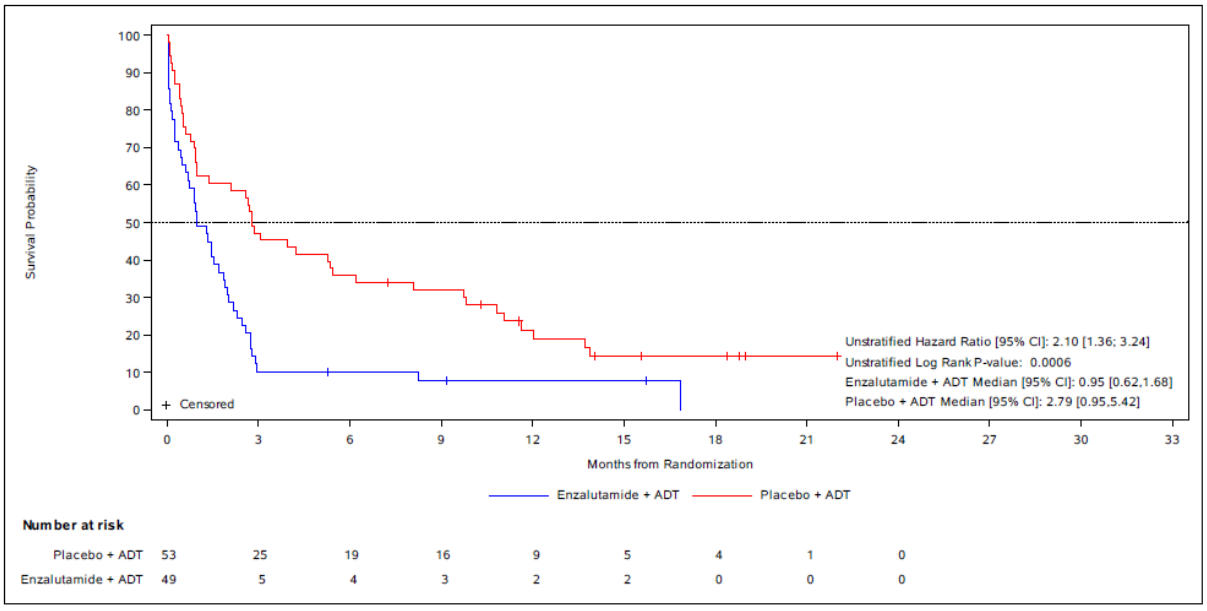


Abbildung 301: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur relevanten Patientenpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ – Studie ARCHES
Quelle: entnommen aus (87)

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen „Sicherheit“ – Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen zur Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Expositionszeit-adjustierte Analyse)

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Gesamt)					
Alter					
< 75 Jahre	24 (119)	35,47[b] (28,7)	7 (45)	11,88[b] (13,0)	2,99 [0,95; 9,43] p = 0,0622
≥ 75 Jahre	14 (29)	22,31[c] (22,3)	1 (1)	1,04 [c] (1,0)	21,37 [2,84; 160,89] p = 0,0033
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0284**
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])					
Alter					
< 75 Jahre	24 (119)	35,47[b] (28,7)	7 (45)	11,88[b] (13,0)	2,99 [0,95; 9,43] p = 0,0622
≥ 75 Jahre	14 (29)	22,31[c] (22,3)	1 (1)	1,04 [c] (1,0)	21,37 [2,84; 160,89] p = 0,0033
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0284**
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung (Gesamt)					
Alter					
< 75 Jahre	1 (2)	0,49[b] (0,5)	9 (13)	4,45[b] (3,8)	0,11 [0,02; 0,67] p = 0,0164
≥ 75 Jahre	3 (4)	3,08[c] (3,1)	1 (1)	1,04 [c] (1,0)	2,95 [0,32; 27,11] p = 0,3360
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0209**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
UEBI – Sturz (Gesamt)					
Alter					
< 75 Jahre	19 (38)	9,15[b] (9,2)	7 (7)	2,02[b] (2,0)	4,53 [2,02; 10,18] p = 0,0003
≥ 75 Jahre	6 (8)	5,97[c] (6,2)	6 (8)	7,90[c] (8,4)	0,76 [0,24; 2,37] p = 0,6283
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0053**
UEBI – Sturz (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])					
Alter					
< 75 Jahre	16 (34)	8,19[b] (8,2)	7 (7)	2,02[b] (2,0)	4,05 [1,79; 9,17] p = 0,0008
≥ 75 Jahre	5 (7)	5,15[c] (5,4)	5 (7)	6,76[c] (7,3)	0,76 [0,21; 2,74] p = 0,6735
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0122**
UEBI – Ausschlag (Gesamt)					
Region					
Nordamerika	2 (9)	10,47[d] (10,5)	4 (4)	3,88[d] (3,9)	2,70 [0,82; 8,91] p = 0,1024
Europa	3 (10)	15,63[e] (15,6)	1 (1)	2,09[e] (2,1)	7,48 [0,91; 61,33] p = 0,0606
Rest der Welt	12 (20)	4,84[f] (5,1)	4 (25)	7,14[f] (8,6)	0,68 [0,18; 2,54] p = 0,5629
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0097**
UEBI – Ausschlag (Anteil nicht schwer [CTCAE Grad < 3])					
Region					
Nordamerika	2 (9)	10,47[d] (10,5)	4 (4)	3,88[d] (3,9)	2,70 [0,82; 8,91] p = 0,1024
Europa	3 (10)	15,63[e] (15,6)	1 (1)	2,09[e] (2,1)	7,48 [0,91; 61,33] p = 0,0606
Rest der Welt	12 (20)	4,84[f] (5,1)	4 (25)	7,14[f] (8,6)	0,68 [0,18; 2,54] p = 0,5629
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0097**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
Quelle: (62, 88) a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 414,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 346,2 (NSAA + ADT) c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 129,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 95,7 (NSAA + ADT) d: Expositionsdauer in Patientenjahren: 85,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 102,9 (NSAA + ADT) e: Expositionsdauer in Patientenjahren: 64,0 (Enzalutamid + ADT) vs. 47,8 (NSAA + ADT) f: Expositionsdauer in Patientenjahren: 394,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 291,2 (NSAA + ADT) g: 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; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der m*Safety*-Population.					

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

Tabelle 4-199: 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**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
Alter					
< 75 Jahre	86 (560)	154,26[b] (135,0)	61 (265)	74,31[b] (76,5)	2,08 [1,32; 3,26] p = 0,0016
≥ 75 Jahre	22 (105)	76,55[c] (80,8)	20 (77)	96,76[c] (80,4)	0,79 [0,36; 1,76] p = 0,5608
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0398**
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Schmerzen in den Extremitäten (PT)					
Region					
Nordamerika	6 (23)	24,02[d] (26,8)	9 (13)	16,11[d] (12,6)	1,49 [0,38; 5,78] p = 0,5591
Europa	6 (30)	46,88[e] (46,9)	1 (1)	2,09[e] (2,1)	22,43 [2,92; 172,4] p = 0,0035
Rest der Welt	21 (52)	12,97[f] (13,2)	17 (26)	8,41[f] (8,9)	1,54 [0,71; 3,34] p = 0,2703
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0302**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)					
Region					
Nordamerika	5 (37)	42,20[d] (43,1)	2 (23)	15,54[d] (22,3)	2,72 [0,23; 32,34] p = 0,4249
Europa	2 (3)	n. b. (4,7)	0 (0)	n. b.	n. b.
Rest der Welt	15 (47)	11,89[f] (11,9)	4 (4)	1,37[f] (1,4)	8,66 [3,11; 24,16] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0106**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
Untersuchungen (SOC) – ALT erhöht (PT)					
Region					
Nordamerika	3 (4)	4,95[d] (4,7)	2 (5)	7,54[d] (4,9)	0,66 [0,05; 8,54] p = 0,7453
Europa	1 (2)	3,59 (3,1)	1 (2)	3,41 (4,2)	1,05 [0,03; 35,98] p = 0,9759
Rest der Welt	1 (1)	0,25[f] (0,3)	13 (19)	6,52[f] (6,5)	0,04 [0,01; 0,29] p = 0,0017
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0278**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Sturz (PT)					
Alter					
< 75 Jahre	19 (38)	9,15[b] (9,2)	7 (7)	2,02[b] (2,0)	4,53 [2,02; 10,18] p = 0,0003
≥ 75 Jahre	6 (8)	5,97[c] (6,2)	6 (8)	7,90[c] (8,4)	0,76 [0,24; 2,37] p = 0,6283
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0053**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – CTCAE Grad ≥ 3					
Alter					
< 75 Jahre	11 (26)	9,63[b] (6,3)	3 (4)	1,38[b] (1,2)	6,97 [1,27; 38,20] p = 0,0253
≥ 75 Jahre	4 (4)	3,08[c] (3,1)	4 (4)	4,18[c] (4,2)	0,74 [0,18; 3,00] p = 0,6670
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0251**

Endpunkt Studie ENZAMET	**Enzalutamid + ADT**		**NSAA + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT**
	N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*[g] [95 %-KI] p-Wert**
Quelle: (62, 88) a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Expositionsdauer in Patientenjahren: 414,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 346,2 (NSAA + ADT) c: Expositionsdauer in Patientenjahren: 129,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 95,7 (NSAA + ADT) d: Expositionsdauer in Patientenjahren: 85,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 102,9 (NSAA + ADT) e: Expositionsdauer in Patientenjahren: 64,0 (Enzalutamid + ADT) vs. 47,8 (NSAA + ADT) f: Expositionsdauer in Patientenjahren: 394,9 (Enzalutamid + ADT) vs. 291,2 (NSAA + ADT) g: 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; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; m*Safety*: *Modified Safety*; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; 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.					

4.3.1.4 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 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. (59)

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. (96)

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. (46)

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. (49)

5. 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. (45)

6. 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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010483 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021. (47)

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: 11.01.2021. URL: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003869-28-NL [Zugriff: 01.04.2021]. 2021. (48)

***Post-hoc* Datenanalysen**

8. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 06.04.2020. 2020. (61)

9. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020. (63)

10. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020. (66)

11. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 28.05.2020. 2020. (69)

12. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 20.04.2020. 2020. (71)

13. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellung über den Studienverlauf) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 26.05.2020. 2020. (72)

14. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 20.04.2020. 2020. (73)

15. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020. (81)

16. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellung über den Studienverlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020. (83)

17. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020. (86)

18. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020. (87)

19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020. (89)

20. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020. (93)

Publikationen

21. 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. (7)

22. 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. (43)

23. 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. (44)

Studie ENZAMET

Studienbericht/Analysepläne:

24. 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. (60)

25. 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. (97)

26. 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. (98)

Studienregistereinträge:

27. 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)

28. 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)

29. 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)

30. 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)

31. 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)

***Post-hoc* Datenanalysen:**

32. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020. (62)

33. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 06.04.2020. 2020. (64)

34. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 05.04.2020. 2020. (67)

35. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020. (70)

36. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 05.04.2020. 2020. (74)

37. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 20.04.2020. 2020. (75)

38. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021. (76)

39. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 20.04.2020. 2020. (77)

40. Astellas Pharma. Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021. (78)

41. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020. (79)

42. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellungen zum Verlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 14.04.2020. 2020. (80)

43. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Expositionszeit-adjustierte Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020. (88)

44. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020. (90)

45. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 09.04.2020. 2020. (91)

46. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 03.05.2020. 2020. (94)

Publikation:

47. 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. (8)

Post-hoc **Datenanalysen zu den Meta-Analysen:**

48. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 04.06.2020. 2020. (65)

49. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 20.04.2020. 2020. (68)

50. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 04.06.2020. 2020. (82)

51. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen (Standardized Mean Difference) zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 12.05.2020. 2020. (84)

52. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 13.05.2020. 2020. (85)

53. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 24.11.2020. 2020. (92)

54. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Post hoc Analysen zu den Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 24.11.2020. 2020. (95)

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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-200: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-201: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-202: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „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 4-204: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA 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 4-205: 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 4-206: 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 4-207: 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 4-208: 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 4-209: 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 4-210: 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, ggf. in Kombination mit einem NSAA zur *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast“* konnten zwei direkt vergleichende RCTs identifiziert werden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der direkt vergleichenden Studien ARCHES und ENZAMET beschrieben sowie abschließend eine zusammenfassende Aussage über die Ergebnissicherheit getroffen.

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 der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast waren 194 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 175 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. (5) 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 für die Studie mit niedrig beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (5) 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.

Studie ENZAMET

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 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. 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 der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast waren 195 Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm sowie 195 Patienten mit einer 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. (5) 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, mit Ausnahme der Fragebögen zum EORTC und EQ-5D-5L, 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. Dies gilt ebenfalls für die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse, insbesondere derjenigen mit schwerer und schwerwiegender

Ausprägung. 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. (1)

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. (5) 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 und EQ-5D-5L besteht aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein „Anhaltspunkt“.

Fazit

Für die Studien ARCHES und ENZAMET war die Durchführung von Meta-Analysen möglich. Auf Basis ihrer hohen Ergebnissicherheit kann folglich für die Endpunkte mit einem niedrigem Verzerrungspotenzial ein „Beleg“ sowie für Endpunkte mit einer potentiell hohen Verzerrung ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

Wurde ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben, entspricht die Aussagekraft bei einem Endpunkt mit einer niedrigen Verzerrung einem „Hinweis“ bzw. einem „Anhaltspunkt“, wenn dem Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde liegt.

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, ggf. in Kombination mit einem NSAA, zur *„Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast“* konnten zwei direkt vergleichende RCTs (ARCHES und ENZAMET) identifiziert werden, die über die spezifische Selektion des Patientenkollektivs den direkten Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT gegenüber ADT + ggf. NSAA ermöglichten.

In die Nutzenbewertung wurden die Studien ARCHES und ENZAMET in den direkten Vergleich eingeschlossen. Bei der Studie ARCHES handelt es sich um 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. Für die vorliegende Fragestellung der Patienten mit mHSPC, bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn und niedriger Tumorlast waren 194 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 175 Patienten im Vergleichsarm von Relevanz. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw.

Placebo die bestehende konventionelle ADT bei, welche mittels operativer oder medikamentöser Kastration erfolgen konnte.

Weiterhin von Relevanz ist die Studie ENZAMET, eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, mit insgesamt 1.125 erwachsenen Patienten mit 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. Im vorliegenden Vergleich fand in beiden Behandlungsarmen eine Selektion der Patienten ohne begleitende Docetaxel-Therapie statt. Zudem wurde der jeweilige Behandlungsarm auf diejenigen Patienten mit einer niedrigen Tumorlast eingeschränkt. Die mITT-Population umfasste je Behandlungsarm 195 Patienten.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde innerhalb der Studien bei einem endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Eine Ausnahme bildeten die Fragebögen (EORTC QLQ-C30/PR25, EQ-5D VAS) in der Studie ENZAMET, für welche eine hohe Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation bei Selbstbeantwortung der Fragebögen durch die Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene konnte jeweils als insgesamt niedrig eingestuft werden. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ bzw. für Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial als „Anhaltspunkt“ gewertet. Durch die Vergleichbarkeit der Studien war die Durchführung von Meta-Analysen – bei Vorliegen des jeweiligen Endpunkts in den Einzelstudien – möglich. Folglich lässt sich für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bei Durchführung von Meta-Analysen ein „Beleg“ und bei Endpunkten mit einem hohen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ ableiten (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Zudem gibt es keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der relevanten Patientenpopulation unterscheiden sollten.

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. Insbesondere für das Patientenkollektiv mit einer niedrigen Tumorlast stehen derzeit kaum Behandlungen mit einem nachgewiesenen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zur Verfügung. Folglich stellt eine Verlängerung des OS für diese Patientenpopulation mit begrenzter Überlebensdauer einen Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar.

Mit der Studie ENZAMET liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 34,4 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 32,5 Monaten (NSAA + ADT) ergab sich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]), p = 0,0006). Die Ereignisrate betrug unter Enzalutamid + ADT 7,7 % und unter NSAA + ADT 18,5 %. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28.02.2019 für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT um 64 % reduziert.

Innerhalb der Studie ARCHES verstarben zum 1. Datenschnitt vom 14.10.2018 (medianes *Follow-up*: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]) 3,6 % der Patienten unter einer Enzalutamid + ADT-Therapie und 2,9 % der Patienten im Vergleichsarm (Placebo + ADT). Für das OS zeigte sich mit einem HR von 1,34 (95 %-KI [0,42; 4,25], p = 0,6210) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Durch die Definition des OS als sekundärer Studienendpunkt waren zum Zeitpunkt der finalen rPFS-Analyse erst 24,6 % der notwendigen Ereigniszahl der finalen OS-Analyse (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) aufgetreten, wodurch der Endpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt 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.“* (2) Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum Gesamtüberleben aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 ergänzend dargestellt und wird wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beschrieben nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Auf Basis der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (Senkung des Risikos zu versterben um 64 %) ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ist die gemeinsame Bewertung der Morbiditätsendpunkte (z. B. eine Krankheitsprogression oder das Auftreten von skelettalen Ereignissen) auf Basis der Studie ARCHES und ENZAMET aufgrund ausreichender Ereigniszahlen möglich, da diese Ereignisse früher auftreten.

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. (24-26)

Im Rahmen der direkten Vergleiche der Studien ARCHES und ENZAMET wurde das progressionsfreie Überleben 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.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wiesen die Patienten unter einer Enzalutamid + ADT-Behandlung ein um 75 % (Studie ARCHES) bzw. 72 % (Studie ENZAMET) reduziertes Risiko für eine radiographische Progression im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die HR war mit einem Wert von 0,25 (95 %-KI [0,13; 0,46], $p < 0,0001$; Studie ARCHES) bzw. 0,28 (95 %-KI [0,16; 0,47], $p < 0,0001$; Studie ENZAMET) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid + ADT-Gruppe.

Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien ARCHES und ENZAMET ergab sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich der Patienten mit niedriger Tumorlast (HR = 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,40]), $p < 0,0001$). Demnach wiesen die Patienten unter Enzalutamid + ADT ein um 74 % geringeres Risiko für eine radiographische Progression als die Patienten in der Kontrollgruppe auf. Die Meta-Analyse wies keine Heterogenität auf.

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber ADT + ggf. NSAA wird durch die Auswertung des klinischen progressionsfreien Überlebens (cPFS) gestützt. So traten in beiden Studien unter Enzalutamid + ADT (Studie ARCHES: 69,6 % [135/194]; Studie ENZAMET: 14,9 % [29/195]) weniger Ereignisse einer klinischen Progression auf als unter ADT + ggf. NSAA (Studie ARCHES: 77,7 % [136/175]; Studie

ENZAMET: 43,6 % [85/195]). Folglich ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (Studie ARCHES: HR = 0,75 (95 %-KI [0,58; 0,96]), p = 0,0233; Studie ENZAMET: HR = 0,27 (95 %-KI [0,17; 0,41]), p < 0,0001). Während eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT in der Studie ARCHES die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinischen Progression um 25 % senkte, wurde in der Studie ENZAMET eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine klinische Progression um 72 % erreicht. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Operationalisierung des Endpunktes wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Aus dieser bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für eine radiographische Progression um 74 % bzw. für eine klinische Progression um 25 % [ARCHES] bzw. 73 % [ENZAMET]) besteht für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein **Beleg 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 Bezug auf das symptomatische progressionsfreie Überleben zeigte sich in der Studie ENZAMET unter Enzalutamid + ADT zum vorliegenden Datenschnitt eine statistisch signifikant längere Zeit bis zu einer symptomatischen Progression im Vergleich zum Kontrollarm (HR = 0,27 (95 %-KI [0,15; 0,49]), p < 0,0001). Die Wahrscheinlichkeit einen symptomatischen Progress zu erleiden war in der Enzalutamid-Behandlungsgruppe um 73 % reduziert.

Für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ ergibt sich aus dieser bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für eine symptomatische Progression um 73 %) für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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 der G-BA ebenfalls in vorherigen Nutzenbewertungen. (11, 12)

Eine Erhebung von SSE fand ausschließlich in der Studie ARCHES statt. Bei Patienten mit niedriger Tumorlast war das Risiko ein SSE unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT zu erlangen statistisch signifikant niedriger (Reduktion um 84 %) als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,16 (95 %-KI [0,03; 0,71]), p = 0,0057). Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid + ADT-Behandlung zeigte sich zudem in der Einzelkomponente „Bestrahlung

des Knochens“ (HR = 0,10 (95 %-KI [0,01; 0,77], p = 0,0062). Innerhalb der weiteren Einzelkomponenten konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Insgesamt lässt sich aus der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für ein SSE um 84 %) für Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

PSA-Wert

Der PSA-Wert ist innerhalb der relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und dient zur Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. Weiterhin zeigen sich positive Korrelationen zwischen dem PSA-Ansprechen und dem OS sowie auch zum rPFS. Folglich wird die Beurteilung des PSA-Wertes für die Patienten als relevant betrachtet.

Hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression zeigte sich in der Studie ARCHES ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT. Die Patienten mit einer niedrigen Tumorlast hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein um 92 % reduziertes Risiko für eine PSA-Progression gegenüber der Placebo + ADT-Gruppe (HR = 0,08 (95 %-KI [0,03; 0,21]), p < 0,0001).

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT konnte auch auf Basis der Studie ENZAMET beobachtet werden. Der Unterschied war mit einer HR von 0,27 (95 %-KI [0,18; 0,41], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT.

Der positive Effekt unter Enzalutamid + ADT in Bezug auf die PSA-Progression konnte mit einer Risikoreduktion um 78 % (HR = 0,22 (95 %-KI [0,15; 0,32]), p < 0,0001) auch im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden. Die Meta-Analyse wies mit einem I^2 = 80 % und einem p-Wert von p = 0,0257 eine substanzielle Heterogenität zwischen den Studien ARCHES und ENZAMET auf. Allerdings sind die beobachteten Effekte innerhalb der Einzelstudien deutlich und gleichgerichtet zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT, sodass sich der Effekt der Einzelstudien im Rahmen der Meta-Analyse bestätigte.

Analog zur Zeit bis zur PSA-Progression ergab sich auch in den beiden Studien ARCHES und ENZAMET ein statistisch signifikanter Vorteil unter Enzalutamid + ADT in Bezug auf die Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml (Studie ARCHES: HR = 4,47 (95 %-KI [3,16; 6,32]), p < 0,0001; Studie ENZAMET: HR = 1,59 (95 %-KI [1,23; 2,05]), p = 0,0004).

Im Rahmen der Meta-Analyse zeigte sich bei einer erheblichen Heterogenität (I^2 = 95 %; p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT + ggf. NSAA (HR = 2,29 (95 %-KI [1,86; 2,81]), p < 0,0001) hinsichtlich der Patienten mit niedriger Tumorlast. Die beobachteten Effekte innerhalb der Einzelstudien sind

jedoch deutlich und gleichgerichtet zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid + ADT, sodass die Meta-Analyse herangezogen wird.

Auf Basis der großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für eine PSA-Progression um 78 % bzw. 56 % der Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes) ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Patienten mit niedriger Tumorlast.

Schmerz

Das Symptom Schmerz wurde in der Studie ARCHES mittels des Fragebogens BPI-SF erhoben. In der Studie ENZAMET fand keine separate Beurteilung des Schmerzes anhand des BPI-SF statt.

Weder für die Zeit bis zur Schmerzprogression noch im Rahmen des MMRM-Modells zur Beurteilung des „stärksten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden“ (*pain severity score*) (BPI Frage 3), der „mittleren Schmerzintensität“ (*Mean pain intensity score*) (BPI Frage 3-6), sowie der „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (*pain interference score*) (BPI Frage 9a-g) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Für den Endpunkt „Schmerz“ liegt demnach **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid und der ZVT 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 bewertet, in welcher 6,2 % der Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT bzw. 31,4 % der Patienten unter Placebo + ADT zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Kastrationsresistenz aufwiesen. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,17 (95 %-KI [0,09; 0,31]) und einem p-Wert von $p < 0,0001$ statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT.

Insgesamt ergibt sich aus der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 83 %) für Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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 der Studie ARCHES wiesen die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 59 % reduzierte Wahrscheinlichkeit auf, im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR = 0,41 (95 %-KI [0,19; 0,87]), p = 0,0164). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, einschließlich der bis zur Analyse aufgetretenen Todesfälle, gestützt (HR = 0,48 (95 %-KI [0,25; 0,92]), p = 0,0243).

Auch in der Studie ENZAMET begannen weniger Patienten im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm (11,8 %) eine neue antineoplastische Therapie als im Kontrollarm (40,0 %). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,24 (95 %-KI [0,15; 0,38], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid + ADT. Dieses Ergebnis bestätigte sich zudem in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes aufgetretenen Todesfälle (HR = 0,31 (95 %-KI [0,20; 0,47]), p < 0,0001).

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studien ARCHES und ENZAMET ergab sich bei wahrscheinlich unbedeutender Heterogenität (I^2 = 29 %) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber der Kontrollgruppe (HR = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,41]), p < 0,0001). Demnach wiesen die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT ein um 72 % geringeres Risiko für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auf als die Patienten in der Kontrollgruppe. Dies konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle bestätigt werden (HR = 0,35 (95 %-KI [0,24; 0,50]), 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 relevanten Patientenpopulation als ein **Beleg 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 auch mit starken Nebenwirkungen behaftet, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst.

Auf Basis der Einzelstudien ergab sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Datenschnittes ausschließlich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR = 0,23 (95 %-KI [0,10; 0,50], p < 0,0001), welcher im Rahmen der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden konnte (HR = 0,35 (95 %-KI [0,21; 0,59]), p < 0,0001). In der Studie ARCHES zeigte sich zwar ein numerischer Vorteil unter Enzalutamid + ADT, welcher jedoch noch nicht statistisch signifikant war (HR = 0,41 (95 %-KI [0,14; 1,19]),

p = 0,0900). Ein numerischer Vorteil ergab sich ebenfalls in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse (HR = 0,59 (95 %-KI [0,26; 1,31]), p = 0,1908).

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wies keine Heterogenität zwischen den Studien ARCHES und ENZAMET auf. Insgesamt konnte unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT gegenüber einer ADT bzw. MAB ein um 72 % geringeres Risiko für die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie beobachtet werden (HR = 0,28 (95 %-KI [0,15; 0,53]), p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich auch unter Einbeziehung der Todesfälle (HR = 0,41 (95 %-KI [0,27; 0,63]), p < 0,0001).

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ liegt folglich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid + ADT und der ZVT vor.

Gesamtansprechrate

Die Erzielung eines Ansprechens ist eines der primären Therapieziele der Behandlung. Das Ausbleiben eines Ansprechens resultiert in einem Therapieversagen und geht mit einem direkten Behandlungswechsel einher. Somit stellt es ein unmittelbar relevantes Instrument zur Therapiesteuerung dar.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ARCHES erreichten 82,3 % im Enzalutamid + ADT-Arm gegenüber 61,1 % im Placebo + ADT-Arm ein Gesamtansprechen. Das Risiko ein Gesamtansprechen zu erreichen war hinsichtlich der Patienten mit niedriger Tumorlast zugunsten von Enzalutamid + ADT statistisch signifikant erhöht (RR = 1,346 (95 %-KI [1,057; 1,715]), p = 0,0128).

Demnach ergibt sich für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid + ADT und der ZVT vor.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Die Beurteilung der Symptomatik ist für die Patienten *per se* als patientenrelevant zu betrachten, da diese als belastend empfunden wird und das tägliche Leben einschränken kann.

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnte zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie ENZAMET im Rahmen der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Auf Basis der kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM-Modell ergab sich hingegen in der Dimension „Fatigue“, „Atemnot“ und „Appetitverlust“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu NSAA + ADT. Die Unterschiede waren

nicht klinisch relevant, da das Konfidenzintervall zum *Hedges´g* nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 für „Fatigue“ (*Hedges´g* = 0,28 (95 %-KI [0,07; 0,49]), „Atemnot“ (*Hedges´g* = 0,25 (95 %-KI [0,04; 0,46]) und „Appetitverlust“ (*Hedges´g* = 0,32 (95 %-KI [0,11; 0,54]) lag.

EORTC QLQ-PR25

Hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 konnte in der Studie ENZAMET auf Basis der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT hinsichtlich der Dimension „Miktionsbeschwerden“ anhand des MMRM-Modells war klinisch nicht relevant (*Hedges´g* = 0,23 (95 %-KI [0,01; 0,44])).

In der Studie ARCHES lag zum vorliegenden Datenschnitt ausschließlich bei der Dimensionen „Darmfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT zwischen den Behandlungsarmen vor (HR = 0,70 (95 %-KI [0,52; 0,96]), p = 0,0265). Die übrigen Ereigniszeitanalysen ergaben keinen Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und Placebo + ADT. Im Rahmen der kontinuierlichen Auswertung auf Basis eines MMRM-Modells ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Rahmen der meta-analytischen Betrachtung der Studie ARCHES und Studie ENZAMET zur krankheitsspezifischen Symptomatik ergab sich – mit Ausnahme der Dimension „Miktionsbeschwerden“ auf Basis der MMRM-Analyse – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der statistisch signifikante Unterschied im MMRM-Modell war zuungunsten von Enzalutamid + ADT (LS-MD = 2,10 (95 %-KI [0,37; 3,83]), p = 0,0174) gerichtet, allerdings war der Effekt nicht von klinischer Relevanz (*Hedges´g* = 0,18 (95 %-KI [0,03; 0,33])) und konnte auch nicht im Rahmen der Ereigniszeitanalyse (HR = 1,01 (95 %-KI [0,82; 1,25]), p = 0,8978) bestätigt werden.

Folglich besteht für den Endpunkt „Symptomatik“ auf Ebene der relevanten Patientenpopulation **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid + ADT und der ZVT.

EQ-5D VAS

Mittels der visuellen Analogskala 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.

Weder in den Einzelstudien noch in den jeweiligen Meta-Analysen der Ereigniszeitanalysen bzw. des MMRM-Modells war ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen.

Folglich besteht für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ auf Ebene der relevanten Patientenpopulation **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid + ADT und der ZVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im 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.

FACT-P

In der Studie ARCHES ergab sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P für die „FACT-P – Gesamtpunktzahl“ (HR = 1,41 (95 %-KI [1,04; 1,93]), p = 0,0279) und die Dimension „FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala“ (HR = 1,46 (95 %-KI [1,11; 1,93]), p = 0,0071) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe. Die Unterschiede konnten im Rahmen der kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM-Modell nicht bestätigt werden. Der im MMRM zusätzlich zu beobachtende statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Placebo + ADT hinsichtlich der Dimension FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (LS-MD = -0,80 (95 %-KI [-1,52; -0,08]), p = 0,030), erwies sich als klinisch nicht relevant (*Hedges´g* = -0,24 [-0,45; -0,02]).

EORTC QLQ-C30

In der Studie ENZAMET ergab sich bezüglich der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 mit Ausnahme der Dimension „Soziale Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Dimension „Soziale Funktion“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe (HR = 1,34 (95 %-KI [1,02; 1,76]), p = 0,0342). Im Gegensatz zu den Ereigniszeitanalysen konnte anhand des MMRM-Modells für die Lebensqualitätsskalen „Körperliche Funktion“ (LS-MD = -2,62 (95 %-KI [-4,83; -0,41]), p = 0,021), „Rollenfunktion“ (LS-MD = -4,13 (95 %-KI [-7,73; -0,54]), p = 0,024), „Kognitive Funktion“ (LS-MD = -4,47 (95 %-KI [-7,24; -1,69]), p = 0,002) und „Soziale Funktion“ (LS-MD = -4,07 (95 %-KI [-7,01; -1,13]), p = 0,007) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT beobachtet werden. Allerdings lag das jeweilige obere Konfidenzintervall auf Basis des *Hedges´g* oberhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, wodurch die Effekte keine klinische Relevanz zeigten.

EORTC QLQ-PR25

In keiner der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-PR25 ergab sich auf Ebene der Einzelstudien bzw. für die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich daher für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ **kein Zusatznutzen** zwischen Enzalutamid + ADT und der ZVT.

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.

Für die Sicherheitsendpunkte war die Durchführung einer Meta-Analyse ausschließlich bei den SUE möglich. Für alle anderen UE im Rahmen der Studie ENZAMET wurde das Start- und Enddatum des UE nicht erfasst, weshalb für diese Endpunkte die Adjustierung über die Expositionszeit durchgeführt wurde.

UE

In der Studie ARCHES erlitten 91,7 % in der Enzalutamid + ADT-Behandlungsgruppe sowie 86,8 % in der Kontrollgruppe ein UE. Bei einer HR von 1,41 (95 %-KI [1,13; 1,76], p = 0,0025) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT zwischen den Behandlungsarmen. Dies bestätigte sich auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den UE (HR = 1,40 (95 %-KI [1,12; 1,75]), p = 0,0030).

In der Studie ENZAMET wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes 98,5 % im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm ein unerwünschtes Ereignis auf. In der NSAA + ADT-Gruppe war der Anteil mit 95,0 % niedriger. Nach Adjustierung der Expositionszeit ergab sich auf Basis der Anzahl an aufgetretenen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid + ADT (*IRR* = 1,26 (95 %-KI [1,06; 1,51]), p = 0,0093). Dieser Unterschied bestätigte sich gleichzeitig im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse.

UEBI

Für die in den Studien ARCHES und ENZAMET betrachteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse konnten neben einem statistisch signifikant geringeren Auftreten einer schwerwiegenden zweiten primär malignen Erkrankung (ENZAMET) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber einer Behandlung mit einer ADT + ggf. NSAA festgestellt werden. Während sich in der Studie ARCHES statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer Fatigue und Ausschlag zeigten, ergaben sich in der Studie ENZAMET Unterschiede in Bezug auf eine kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung, Fatigue, Sturz und Bewusstlosigkeit. Mit Ausnahme einer Fatigue in der Studie ENZAMET waren die Unterschiede den Ereignissen mit nicht schwerer Ausprägung zuzuordnen (siehe Tabelle 4-211). Die vermehrt aufgetretenen UEBI unter Enzalutamid sind bereits Bestandteil der gültigen Fachinformation und der Umgang mit ihnen dadurch bekannt. (3)

UE nach SOC und PT

Bezüglich der UE nach SOC und PT zeigten sich innerhalb der direkten Vergleiche in den Studien ARCHES und ENZAMET einige statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zum ADT + ggf. NSAA-Arm. Allerdings waren die Unterschiede – mit Ausnahme der Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – für die Gesamtanzahl an Ereignissen und damit insbesondere für die Ereignisse mit nicht schwerer Ausprägung zu beobachten. Während sich unter Enzalutamid + ADT Vorteile hinsichtlich des Auftretens von peripheren Ödemen, Hautinfektionen und einer Erhöhung der ALT ergaben, handelt es sich bei den vorhandenen Nachteilen unter Enzalutamid + ADT oftmals um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen (Erinnerungsvermögen eingeschränkt, *Restless-Legs-Syndrom*, Sturz) bzw. sehr häufigen (Hitzewallung, Fatigue) Nebenwirkungen von nicht schwerer Ausprägung. (3) Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergaben sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 4-211).

Tabelle 4-211: Übersicht der Ergebnisse zu den UEBI und UE nach SOC und PT zwischen Enzalutamid + ADT und ADT + ggf. NSAA

Endpunkte	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe
UE von besonderem Interesse	• Zweite primär maligne Erkrankung (schwerwiegend[b])	• Kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung (gesamt[b], nicht schwer[b]) • Fatigue (gesamt[a,b], nicht schwer[a,b], schwer[a]) • Sturz (gesamt[b], nicht schwer[b]) • Bewusstlosigkeit (gesamt[b], nicht schwer[b]) • Ausschlag (gesamt[a], nicht schwer[a])

Endpunkte	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid + ADT	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe
UE	• *Gefäßerkrankungen (SOC)* o Peripheres Ödem (PT)[a] • *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* o Hautinfektion (PT)[b] • *Untersuchungen (SOC)* o ALT erhöht (PT)[b]	• Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)[a, b] o Fatigue (PT)[b] • Gefäßerkrankungen (SOC)[a] o Hitzewallung (PT)[a] • *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* o Nasopharyngitis (PT)[a] • *Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC)* o Schmerzen in den Extremitäten (PT)[b] • Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)[b] • Erkrankungen des Nervensystems (SOC)[b] o Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)[b] o Geschmacksstörungen (PT)[b] o *Restless-Legs-Syndrom* (PT)[b] • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)[b] • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)[b] o Sturz[b] • Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)[b]
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE	–	• Erkrankungen des Nervensystems (SOC)[b]
SUE	–	–

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

a: Studie ARCHES

b: Studie ENZAMET

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE

Nahezu alle Patienten in der Studie ARCHES (Enzalutamid + ADT: 89,6 %; Placebo + ADT: 83,9 %) und ENZAMET (Enzalutamid + ADT: 98,5 % und NSAA + ADT: 95,0 %) erfuhren ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) unerwünschtes Ereignis. Sowohl die Ereigniszeitanalyse in der Studie ARCHES (HR = 1,43 (95 %-KI [1,14; 1,80]), p = 0,0016) als auch die Expositionszeit-adjustierte Analyse der Studie ENZAMET (IRR = 1,25 (95 %-KI [1,05; 1,50]), p = 0,0129) waren statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid + ADT.

Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE

In Bezug auf den Endpunkt der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE ergab sich in keiner der beiden Studien ARCHES (HR = 0,82 (95 %-KI [0,54; 1,24]), p = 0,3402) und ENZAMET (IRR = 1,33 (95 %-KI [0,90; 1,97]), p = 0,1582) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die jeweiligen Ergebnisse der Einzelstudien wurden im Rahmen der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt.

SUE

Zwischen Enzalutamid + ADT und einer ADT + ggf. NSAA ergaben sich auch in Bezug auf die SUE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie ARCHES trat bei 15,1 % der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 21,8 % der Patienten in der Kontrollgruppe ein SUE auf. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Placebo + ADT-Gruppe war statistisch nicht signifikant (HR = 0,65 (95 %-KI [0,40; 1,05]), p = 0,0765) und wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt (HR = 0,71 (95 %-KI [0,41; 1,24]), p = 0,2273).

In der Studie ENZAMET war zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter der Behandlung mit Enzalutamid + ADT ein höherer Anteil an Patienten mit einem SUE (35,5 %) im Vergleich zur NSAA + ADT-Gruppe (23,5 %) zu beobachten. Insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,35 (95 %-KI [0,93; 1,96]), p = 0,1187), welcher ebenso auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE festgestellt werden konnte (HR = 1,38 (95 %-KI [0,94; 2,01]), p = 0,0977).

Bei Vorliegen von einer substanziellen Heterogenität (I^2 = 82 %; p = 0,0192) konnte im Rahmen der Meta-Analyse beider Studien kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR = 1,03 (95 %-KI [0,76; 1,38]), p = 0,8698). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch hinsichtlich der progressionsbereinigten SUE (HR = 1,11 (95 %-KI [0,81; 1,52]), p = 0,5040; I^2 = 73 %; p = 0,0538).

Die jeweilige Meta-Analyse wird basierend auf der bedeutenden Heterogenität sowie der nicht gleichgerichteten Effektrichtungen innerhalb der Einzelstudien nicht in die Ableitung des

Zusatznutzens einbezogen. Die Betrachtung der Einzelstudien im Rahmen der Ableitung zum Zusatznutzen führt insgesamt zu keinem abweichenden Ergebnis, da diese jeweils keine statistische Signifikanz aufweisen.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse

Auch in Bezug auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses konnte in den Studien ARCHES (HR = 0,84 (95 %-KI [0,37; 1,91]), p = 0,6753) und ENZAMET (IRR = 3,25 (95 %-KI [0,91; 11,54]), p = 0,0690) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte in den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE sowie den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den allgemeinen UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) sowie den UE von besonderem Interesse. Diese waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin, wodurch sich **kein geringerer bzw. größerer Schaden ergibt.**

Subgruppenebene

Im Rahmen der insgesamt 654 durchgeführten Subgruppenanalysen konnten lediglich 26 Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 26 signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Es wird daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen.

Zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens für die betrachtete Patientenpopulation

Mortalität: erheblicher Zusatznutzen

Mit der Studie ENZAMET liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 34,4 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 32,5 Monaten (NSAA + ADT) ergab sich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]), p = 0,0006). Die Ereignisrate betrug unter Enzalutamid + ADT 7,7 % und unter NSAA + ADT 18,5 %. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 28.02.2019 für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT um 64 % reduziert.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 14.10.2018 in der Studie ARCHES konnte nach Eintritt von bisher nur 12 Todesfällen (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der relevanten Patientenpopulation mit niedriger Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR = 1,34 (95 %-KI [0,42; 4,25], p = 0,6210; mediane Beobachtungsdauer: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]). Durch die Definition des OS als sekundärem Studienendpunkt waren zum Zeitpunkt dieser finalen rPFS-Analyse erst 24,6 % der notwendigen Ereigniszahl der finalen OS-Analyse (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) aufgetreten, wodurch der Endpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussagekraft besitzt. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice.* (2) Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum Gesamtüberleben aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie dem Fehlen von wirksamen Behandlungsoptionen, welche sich insbesondere in der bislang nicht nachgewiesenen Wirksamkeit von Docetaxel bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast widerspiegelt, weist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität 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:

- Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 74 %;
- Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 25 % (ARCHES) bzw. 73 % (ENZAMET);
- Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 73 %;
- Senkung des Risikos für ein symptomatisches skelettales Ereignis um 84 %;
- Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 78 %;
- Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 56 %;
- Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 83 %;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum eine neue zytotoxische Chemotherapie zu beginnen;
- Erhöhung des Gesamtansprechens um 21 %.

Demnach lässt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kein Zusatznutzen

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

Sicherheit: kein geringerer bzw. höherer Schaden

Zusammenfassend konnten hinsichtlich der relevanten Sicherheitsauswertungen (schwere und schwerwiegende UE sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Enzalutamid + ADT in Bezug auf die Gesamtrate an UE und nicht schweren UE sind dabei von geringerer Relevanz, da diese eine Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevanten Bestandteilen beinhalten. Bei den Auswertungen nach SOC und PT zeigten sich nur vereinzelte Unterschiede, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin.

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren und schwerwiegenden UE, ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enzalutamid + ADT in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Lebensqualität und Sicherheit ergibt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA.

Die Tabelle 4-212 gibt einen Überblick über alle Endpunkte sowie deren Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Meta-Analyse bzw. auf Basis der Einzelstudie. Dargestellt werden im Falle von Skalen ausschließlich die Ereigniszeitanalysen. Die Ergebnisse zur kontinuierlichen Auswertung auf Basis des MMRM-Modells können dem Abschnitt 4.3 entnommen werden.

Tabelle 4-212: Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die betrachtete Patientenpopulation

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**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					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
7/194 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/175 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,42; 4,25] p = 0,6210	
Studie ENZAMET					
15/195 (7,7)	**n. e. [n. e.; n. e.]**	**36/195 (18,5)**	**n. e. [n. e.; n. e.]**	**0,36 [0,19; 0,66] p = 0,0006**	
Meta-Analyse (nur ergänzend dargestellt)				0,48 [0,28; 0,82] p = 0,0080 I^2 = 75 %	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	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) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Studie ARCHES					
13/194 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/175 (24,6)	22,11 [19,45; n. e.]	0,25 [0,13; 0,46] p < 0,0001	
Studie ENZAMET					
19/195 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/195 (27,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,16; 0,47] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,26 [0,18; 0,40] p < 0,0001 I^2 = 0 %	
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)					
Studie ARCHES					
135/194 (69,6)	6,01 [5,52; 8,34]	136/175 (77,7)	5,32 [2,86; 5,55]	0,75 [0,58; 0,96] p = 0,0233	
Studie ENZAMET					
309/195 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	85/195 (43,6)	47,93 [30,29; n. e.]	0,28 [0,18; 0,42] p < 0,0001	
Meta-Analyse				Operationalisierung nicht hinreichend vergleichbar	
Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) – Sensitivitätsanalyse					
Studie ARCHES					
135/194 (69,6)	6,01 [5,52; 8,34]	136/175 (77,7)	5,32 [2,86; 5,55]	0,75 [0,58; 0,96] p = 0,0233	
Studie ENZAMET					
29/195 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	85/195 (43,6)	47,93 [30,52; n. e.]	0,27 [0,17; 0,41] p < 0,0001	
Meta-Analyse				Operationalisierung nicht hinreichend vergleichbar	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatisches progressionsfreies Überleben - Studie ENZAMET					
15/195 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/195 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,15; 0,49] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) – Studie ARCHES					
2/194 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/175 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,03; 0,71] p = 0,0057	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
SSE – Bestrahlung des Knochens					
1/194 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/175 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,10 [0,01; 0,77] p = 0,0062	
SSE – Chirurgische Eingriffe am Knochen					
0/194 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/175 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2822	
SSE – Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur					
1/194 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/175 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,03; 2,88] p = 0,2682	
SSE – Rückenmarkkompression					
0/194 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/175 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
PSA-Wert					
Zeit bis zur PSA-Progression					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Studie ARCHES					
5/194 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/175 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,03; 0,21] p < 0,0001	
Studie ENZAMET					
32/195 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	90/195 (46,2)	36,01 [27,40; n. e.]	0,27 [0,18; 0,41] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,22 [0,15; 0,32] p < 0,0001 I^2 = 80 %	
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml					
Studie ARCHES					
131/194 (67,5)	2,79 [2,79; 2,92]	46/175 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,47 [3,16; 6,32] p < 0,0001	
Studie ENZAMET					
142/195 (72,8)	2,83 [2,79; 3,06]	116/195 (59,5)	5,39 [2,86; 5,59]	1,59 [1,23; 2,05] p = 0,0004	
Meta-Analyse				2,29 [1,86; 2,81] p < 0,0001 I^2 = 95 %	
Schmerz – Studie ARCHES					
Zeit bis zum Beginn der Schmerzprogression					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
75/194 (38,7)	16,59 [13,70; 22,08]	76/175 (43,4)	13,86 [11,07; n. e.]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,2523	
Baseline **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	***Baseline*** **Mittelwert (SD)**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3)					
1,52 (2,31)	0,33 (0,18)	1,60 (2,27)	0,21 (0,18)	0,11 [-0,31; 0,53] p = 0,598	
Schmerzintensität (BPI-SF – Frage 3–6)					
1,17 (1,75)	0,34 (0,14)	1,17 (1,57)	0,33 (0,14)	0,01 [-0,31; 0,33] p = 0,955	
Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF – Frage 9a–9g)					
1,13 (1,97)	0,29 (0,16)	1,05 (1,76)	0,39 (0,15)	-0,10 [-0,45; 0,25] p = 0,569	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	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 zur Kastrationsresistenz					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
12/194 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	55/175 (31,4)	n. e. [16,59; n. e.]	0,17 [0,09; 0,31] p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
Primäranalyse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
10/194 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/175 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,19; 0,87] p = 0,0164	
Primäranalyse – Studie ENZAMET					
23/195 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/195 (40,0)	n. e. [35,38; n. e.]	0,24 [0,15; 0,38] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,28 [0,18; 0,41] p < 0,0001 I^2 = 29 %	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle – Studie ARCHES					
14/194 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/175 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0243	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle – Studie ENZAMET					
31/195 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/195 (42,1)	47,93 [32,92; n. e.]	0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,35 [0,24; 0,50] p < 0,0001 I^2 = 20 %	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	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 – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
5/194 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/175 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,14; 1,19] p = 0,0900	
Primäranalyse – Studie ENZAMET					
9/195 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/195 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,28 [0,15; 0,53] p < 0,0001 I^2 = 0 %	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle – Studie ARCHES					
10/194 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/175 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,26; 1,31] p = 0,1908	
Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle – Studie ENZAMET					
22/195 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/195 (26,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,21; 0,59] p < 0,0001	
Meta-Analyse				0,41 [0,27; 0,63] p < 0,0001 I^2 = 10 %	
N	**Patienten mit Ereignis**	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wertc**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtansprechrate – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
62	51 (82,3)	54	33 (61,1)	1,35 [1,06; 1,72] 2,95 [1,26; 6,91] 21,1 % [5,0 %; 37,3 %] p = 0,0128	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	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-C30 – Studie ENZAMET					
Fatigue					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
159/195 (81,5)	2,79 [2,63; 2,83]	141/195 (72,3)	2,89 [2,79; 5,55]	1,25 [0,99; 1,59] p = 0,0649	
Übelkeit und Erbrechen					
82/195 (42,1)	40,84 [19,38; n. e.]	62/195 (31,8)	n. e. [29,50; n. e.]	1,26 [0,90; 1,77] p = 0,1771	
Schmerz					
129/195 (66,2)	8,44 [5,75; 13,67]	120/195 (61,5)	11,07 [8,31; 16,82]	1,10 [0,85; 1,43] p = 0,4509	
Atemnot					
110/195 (56,4)	16,30 [8,41; 19,35]	89/195 (45,6)	19,38 [13,80; 33,22]	1,29 [0,97; 1,73] p = 0,0781	
Schlaflosigkeit					
112/195 (57,4)	8,34 [5,32; 16,66]	110/195 (56,4)	8,28 [5,49; 18,30]	1,02 [0,77; 1,34] p = 0,8980	
Appetitverlust					
82/195 (42,1)	40,84 [19,35; n. e.]	67/195 (34,4)	41,53 [30,55; n. e.]	1,16 [0,83; 1,62] p = 0,3845	
Obstipation					
96/195 (49,2)	27,66 [16,59; 36,01]	81/195 (41,5)	27,63 [16,82; 41,40]	1,14 [0,84; 1,56] p = 0,3968	
Diarrhö					
73/195 (37,4)	52,44 [36,11; n. e.]	73/195 (37,4)	35,91 [22,41; n. e.]	1,00 [0,72; 1,40] p = 0,9955	
Finanzielle Schwierigkeiten					
53/195 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/195 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,70; 1,57] p = 0,8165	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	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 – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
71/194 (36,6)	19,22 [13,83; n. e.]	70/175 (40,0)	16,69 [11,10; n. e.]	0,89 [0,63; 1,24] p = 0,4839	
Miktionsbeschwerden – Studie ENZAMET					
114/195 (58,5)	8,54 [5,59; 14,06]	108/195 (55,4)	8,34 [5,52; 13,83]	1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4621	
Meta-Analyse				1,01 [0,82; 1,25] p = 0,8978 I^2 = 2 %	
Darmfunktion – Studie ARCHES					
78/194 (40,2)	13,93 [11,10; 19,35]	89/175 (50,9)	11,07 [8,31; 14,06]	0,70 [0,52; 0,96] p = 0,0265	
Darmfunktion – Studie ENZAMET					
114/195 (58,5)	13,83 [8,31; 17,48]	106/195 (54,4)	13,83 [8,48; 19,45]	1,11 [0,84; 1,46] p = 0,4700	
Meta-Analyse (nur ergänzend dargestellt)				0,91 [0,74; 1,12] p = 0,3567 I^2 = 78 %	
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Studie ARCHES					
118/194 (60,8)	8,18 [5,55; 8,34]	100/175 (57,1)	6,01 [5,55; 8,54]	1,07 [0,81; 1,41] p = 0,6259	
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Studie ENZAMET					
158/195 (81,0)	2,73 [1,15; 2,79]	159/195 (81,5)	1,18 [1,05; 2,76]	0,84 [0,66; 1,07] p = 0,1611	
Meta-Analyse				0,93 [0,78; 1,12] p = 0,4589 I^2 = 39 %	
Inkontinenzhilfe – Studie ARCHES					
19/194 (9,8)	n. e. [13,90; n. e.]	18/175 (10,3)	n. e. [14,00; n. e.]	0,95 [0,49; 1,84] p = 0,8688	
Inkontinenzhilfe – Studie ENZAMET					
9/195 (4,6)	35,91 [35,91; n. e.]	11/195 (5,6)	30,49 [16,62; n. e.]	0,84 [0,34; 2,10] p = 0,7127	
Meta-Analyse				0,91 [0,53; 1,56] p = 0,7260 I^2 = 0 %	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EQ-5D VAS					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
93/194 (47,9)	8,54 [5,78; 17,08]	94/175 (53,7)	11,01 [8,31; 12,06]	0,89 [0,66; 1,20] p = 0,4405	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm – Studie ENZAMET					
113/195 (57,9)	11,07 [8,15; 16,66]	99/195 (50,8)	13,93 [8,31; 24,51]	1,04 [0,79; 1,38] p = 0,7796	
Meta-Analyse				0,97 [0,79; 1,18] p = 0,7410 I^2 = 0 %	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm – Studie ARCHES					
85/194 (43,8)	11,33 [8,48; n. e.]	85/175 (48,6)	11,10 [8,48; 13,86]	0,90 [0,66; 1,22] p = 0,4814	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm – Studie ENZAMET					
112/195 (57,4)	11,33 8,31; 17,48]	96/195 (49,2)	14,88 [9,82; 25,07]	1,07 [0,81; 1,43] p = 0,6203	
Meta-Analyse				0,99 [0,80; 1,22] p = 0,9085 I^2 = 0 %	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P – Studie ARCHES					
FACT-G – Gesamtpunktzahl					Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
102/194 (52,6)	8,84 [8,18; 13,77]	90/175 (51,4)	8,34 [5,55; 13,70]	0,98 [0,73; 1,31] p = 0,8946	
FACT-P – Gesamtpunktzahl					
102/194 (52,6)	11,07 [8,18; 13,86]	71/175 (40,6)	16,69 [12,19; n. e.]	1,41 [1,04; 1,93] p = 0,0279	
FACT-P – Körperliches Wohlbefinden					
100/194 (51,5)	11,04 [8,31; 14,09]	76/175 (43,4)	13,83 [11,01; n. e.]	1,26 [0,93; 1,70] p = 0,1387	
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie					
91/194 (46,9)	11,17 [8,31; n. e.]	84/175 (48,0)	8,31 [5,62; n. e.]	0,89 [0,66; 1,21] p = 0,4558	
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden					
81/194 (41,8)	14,03 [11,30; 24,74]	75/175 (42,9)	13,83 [11,07; n. e.]	0,95 [0,69; 1,30] p = 0,7352	
FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden					
105/194 (54,1)	8,44 [5,59; 13,80]	93/175 (53,1)	10,97 [8,31; 13,70]	1,04 [0,78; 1,39] p = 0,7698	
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala					
127/194 (65,5)	5,59 [5,55; 5,78]	90/175 (51,4)	11,07 [8,31; 13,83]	1,46 [1,11; 1,93] p = 0,0071	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 – Studie ENZAMET					
Globaler Gesundheitsstatus					Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
124/195 (63,6)	11,10 [8,15; 16,56]	112/195 (57,4)	10,81 [5,72; 14,06]	1,04 [0,79; 1,35] p = 0,7947	
Körperliche Funktion					
115/195 (59,0)	11,10 [8,41; 16,56]	100/195 (51,3)	16,82 [11,24; 22,93]	1,21 [0,91; 1,59] p = 0,1859	
Rollenfunktion					
121/195 (62,1)	11,04 [5,78; 14,09]	117/195 (60,0)	11,07 [8,08; 16,69]	0,96 [0,74; 1,25] p = 0,7871	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Emotionale Funktion					
98/195 (50,3)	19,61 [13,83; 33,22]	92/195 (47,2)	16,72 [10,87; 27,86]	0,96 [0,71; 1,29] p = 0,7860	
Kognitive Funktion					
133/195 (68,2)	5,59 [3,09; 8,25]	109/195 (55,9)	7,20 [5,49; 11,79]	1,24 [0,95; 1,61] p = 0,1092	
Soziale Funktion					
129/195 (66,2)	8,48 [5,78; 11,20]	102/195 (52,3)	11,07 [8,34; 16,59]	1,34 [1,02; 1,76] p = 0,0342	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25					
Sexuelle Aktivität – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
81/194 (41,8)	16,69 [8,31; n. e.]	59/175 (33,7)	n. e. [16,66; n. e.]	1,34 [0,95; 1,88] p = 0,0970	
Sexuelle Aktivität – Studie ENZAMET					
100/195 (51,3)	3,58 2,79; 19,38]	106/195 (54,4)	5,52 [2,83; 8,41]	0,94 [0,71; 1,26] p = 0,6964	
Meta-Analyse				1,09 [0,87; 1,36] p = 0,4447 I^2 = 57 %	
Sexualfunktion – Studie ARCHES					
31/194 (16,0)	5,75 [5,55; 11,14]	15/175 (8,6)	5,78 [2,96; 11,10]	0,80 [0,42; 1,53] p = 0,4970	
Sexualfunktion – Studie ENZAMET					
32/195 (16,4)	8,34 [2,79; 13,83]	29/195 (14,9)	8,28 [2,79; 13,86]	0,95 [0,55; 1,62] p = 0,8383	
Meta-Analyse				0,88 [0,58; 1,34] p = 0,5538 I^2 = 0 %	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Ergänzende Darstellung, da nicht alle Bestandteile des Endpunkts unmittelbar patientenrelevant sind
176/192 (91,7)	0,94 [0,69; 1,05]	151/174 (86,8)	2,25 [0,95; 2,76]	1,41 [1,13; 1,76] p = 0,0025	
Progressionsbereinigte Auswertung – Studie ARCHES					
175/192 (91,1)	0,94 [0,69; 1,05]	151/174 (86,8)	2,25 [0,95; 2,76]	1,40 [1,12; 1,75] p = 0,0030	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	
Primäranalyse – Studie ENZAMET					
200 (7.965)	1.580,89 (1.462,1)	190 (5.293)	1.251,05 (1.197,6)	1,26 [1,06; 1,51] p = 0,0093	
Progressionsbereinigte Auswertung – Studie ENZAMET					
200 (7.915)	1.572,55 (1.452,9)	190 (5.262)	1.243,16 (1.190,6)	1,26 [1,06; 1,51] p = 0,0094	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
UEBI – Konvulsionen – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245	
nicht schwer					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245	
schwerwiegend[a]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,1245	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Konvulsionen – Studie ENZAMET					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
Gesamt					
3 (5)	n. b. (0,9)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
nicht schwer					
3 (4)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
schwer					
1 (1)	n. b. (0,2)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
schwerwiegend					
3 (4)	n. b. (0,7)	0 (0)	n. b. (n. b.)	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend[b] – Ereigniszeitanalyse					
3/203 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/200 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. e.] p = 0,1176	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Hypertonie – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
18/192 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/174 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,61; 2,56] p = 0,5375	
nicht schwer					
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/174 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,49; 3,98] p = 0,5227	
schwer					
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,42; 3,05] p = 0,8012	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Hypertonie – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
51 (224)	43,32 (41,1)	35 (142)	36,12 (32,1)	1,20 [0,64; 2,25] p = 0,5694	
nicht schwer					
46 (176)	32,77 (32,3)	29 (100)	22,79 (22,6)	1,44 [0,76; 2,73] p = 0,2657	
schwer					
18 (48)	10,32 (8,8)	12 (42)	13,47 (9,5)	0,77 [0,25; 2,36] p = 0,6423	
schwerwiegend					
0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend[b] - Ereigniszeitanalyse					
0/203 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2421	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,07; 17,45] p = 0,9601	
nicht schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,07; 17,45] p = 0,9601	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Abnahme der Neutrophilenzahl – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
7 (13)	2,27 (2,4)	3 (4)	0,96 (0,9)	2,37 [0,49; 11,49] p = 0,2847	
nicht schwer					
7 (13)	2,27 (2,4)	2 (3)	0,65 (0,7)	3,49 [0,64; 18,90] p = 0,1468	
schwer					
0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.	
schwerwiegend[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,60; 6,29] p = 0,2627	
nicht schwer					
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,94 [0,60; 6,29] p = 0,2627	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.] p = 0,3553	
schwerwiegend					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,05; 12,74] p = 0,8713	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
38 (148)	33,09 (27,2)	8 (46)	9,48 (10,4)	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061	
nicht schwer					
38 (148)	33,09 (27,2)	8 (46)	9,48 (10,4)	3,49 [1,43; 8,50] p = 0,0061	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Ischämische Herzerkrankung – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
4/192 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,32; 9,47] p = 0,5198	
nicht schwer					
4/192 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.] p = 0,0616	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,04; 4,68] p = 0,4701	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Ischämische Herzerkrankung – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
9 (16)	3,26 (2,9)	7 (9)	2,10 (2,0)	1,55 [0,45; 5,32] p = 0,4859	
nicht schwer					
4 (9)	1,75 (1,7)	6 (7)	1,64 (1,6)	1,06 [0,23; 4,98] p = 0,9365	
schwer					
6 (7)	1,28 (1,3)	2 (2)	0,45 (0,5)	2,84 [0,59; 13,73] p = 0,1938	
schwerwiegend					
5 (6)	1,20 (1,1)	3 (4)	0,89 (0,9)	1,34 [0,27; 6,70] p = 0,7177	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende UEBI – Ischämische Herzerkrankung					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,12; 5,97] p = 0,8623	
Studie ENZAMET					
5/203 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/200 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,27; 5,61] p = 0,7778	
Meta-Analyse				1,07 [0,33; 3,55] p = 0,9063 I^2 = 0 %	
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,08; 2,34] p = 0,3146	
nicht schwer					
2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,12; 6,21] p = 0,8932	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1189	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
7 (11)	2,02 (2,0)	4 (4)	0,90 (0,9)	2,23 [0,71; 7,03] p = 0,1701	
nicht schwer					
6 (9)	1,65 (1,7)	3 (3)	0,68 (0,7)	2,43 [0,66; 9,03] p = 0,1829	
schwer					
2 (2)	0,37 (0,4)	1 (1)	0,23 (0,2)	1,62 [0,15; 18,02] p = 0,6929	
schwerwiegend					
6 (6)	1,10 (1,1)	2 (2)	0,45 (0,5)	2,43 [0,49; 12,12] p = 0,2766	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende UEBI – Sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,1247	
Studie ENZAMET					
6/203 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,47; 11,82] p = 0,2859	
Meta-Analyse				2,35 [0,47; 11,82] p = 0,2997 I^2 = 0 %	
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	
nicht schwer					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	
schwer					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom – Studie ENZAMET					
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[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Fatigue – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
63/192 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/174 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [1,02; 2,24] p = 0,0365	
nicht schwer					
58/192 (30,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/174 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [1,01; 2,30] p = 0,0421	
schwer					
5/192 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,30; 4,23] p = 0,8520	
schwerwiegend[b]					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,05; 13,80] p = 0,9171	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Fatigue – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
155 (967)	180,79 (177,5)	98 (479)	111,94 (108,4)	1,62 [1,23; 2,13] p = 0,0007	
nicht schwer					
155 (953)	177,40 (174,9)	98 (478)	111,55 (108,2)	1,59 [1,21; 2,09] p = 0,0010	
schwer					
8 (14)	2,57 (2,6)	1 (1)	0,23 (0,2)	11,36 [1,48; 86,90] p = 0,0194	
schwerwiegend[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/174 (2,9)	n. e. [21,13; n. e.]	0,67 [0,15; 2,99] p = 0,5947	
nicht schwer					
2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [21,13.; n. e.]	1,91 [0,17; 21,25] p = 0,5913	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/174 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 2,74] p = 0,2458	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
4 (6)	1,11 (1,1)	10 (14)	3,60 (3,2)	0,31 [0,09; 1,12] p = 0,0733	
nicht schwer					
3 (5)	0,92 (0,9)	4 (8)	2,03 (1,8)	0,45 [0,07; 3,10] p = 0,4192	
schwer					
1 (1)	0,18 (0,2)	6 (6)	1,36 (1,4)	0,14 [0,02; 1,13] p = 0,0647	
schwerwiegend					
1 (1)	0,18 (0,2)	6 (6)	1,36 (1,4)	0,14 [0,02; 1,13] p = 0,0647	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende UEBI – Zweite primäre maligne Erkrankung					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/174 (2,9)	n. e. [21,13; n. e.]	0,67 [0,15; 2,99] p = 0,5947	
Studie ENZAMET					
1/203 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/200 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,01; 0,99] p = 0,0182	
Meta-Analyse				0,37 [0,11; 1,28] p = 0,1163 I^2 = 41 %	
UEBI – Sturz – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [21,88; n. e.]	1,02 [0,34; 3,05] p = 0,9660	
nicht schwer					
7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [21,88; n. e.]	1,02 [0,34; 3,05] p = 0,9660	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,2726	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Sturz – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
25 (46)	8,25 (8,4)	13 (15)	3,42 (3,4)	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239	
nicht schwer					
21 (41)	7,32 (7,5)	12 (14)	3,19 (3,2)	2,29 [1,00; 5,25] p = 0,0494	
schwer					
4 (5)	0,92 (0,9)	1 (1)	0,23 (0,2)	4,06 [0,47; 34,95] p = 0,2019	
schwerwiegend[b]					
4 (5)	0,92 (0,9)	1 (1)	0,23 (0,2)	4,06 [0,47; 34,95] p = 0,2019	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend - Ereigniszeitanalyse					
4/203 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [0,36; 29,47] p = 0,2618	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Fraktur – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
8/192 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/174 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,30; 2,03] p = 0,6105	
nicht schwer					
7/192 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/174 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,31; 2,55] p = 0,8316	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,04; 4,75] p = 0,4783	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Fraktur – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
16 (27)	4,94 (5,0)	11 (13)	2,76 (2,9)	1,79 [0,76; 4,24] p = 0,1835	
nicht schwer					
12 (21)	3,78 (3,9)	7 (9)	1,85 (2,0)	2,04 [0,71; 5,84] p = 0,1833	
schwer					
4 (6)	1,10 (1,1)	4 (4)	0,90 (0,9)	1,22 [0,34; 4,33] p = 0,7612	
schwerwiegend					
7 (8)	1,47 (1,5)	5 (5)	1,13 (1,1)	1,30 [0,42; 3,98] p = 0,6475	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende UEBI – Fraktur					
Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/174 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,03; 2,72] p = 0,2434	
Studie ENZAMET					
7/203 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/200 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,34; 3,44] p = 0,8905	
Meta-Analyse				0,82 [0,29; 2,30] p = 0,7082 I^2 = 7 %	
UEBI – Bewusstlosigkeit – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
6/192 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,63 [0,68; 46,93] p = 0,0715	
nicht schwer					
3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0806	
schwer					
3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,60 [0,27; 25,03] p = 0,3895	
schwerwiegend[b]					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3526	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Bewusstlosigkeit – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
10 (21)	3,85 (3,9)	4 (4)	0,90 (0,9)	4,26 [1,46; 12,45] p = 0,0082	
nicht schwer					
3 (11)	2,02 (2,0)	1 (1)	0,23 (0,2)	8,92 [1,15; 69,55] p = 0,0367	
schwer					
8 (10)	1,83 (1,8)	3 (3)	0,68 (0,7)	2,70 [0,74; 9,86] p = 0,1315	
schwerwiegend[b]					
3 (3)	0,55 (0,6)	2 (2)	0,45 (0,5)	1,22 [0,20; 7,32] p = 0,8298	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend - Ereigniszeitanalyse					
3/203 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,24; 8,82] p = 0,6823	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Thrombozytopenie – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
nicht schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Thrombozytopenie – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
4 (12)	3,57 (2,2)	2 (6)	1,62 (1,4)	2,20 [0,15; 32,17] p = 0,5652	
nicht schwer					
4 (12)	3,57 (2,2)	2 (6)	1,62 (1,4)	2,20 [0,15; 32,17] p = 0,5652	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
47/192 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/174 (25,9)	n. e. [19,48; n. e.]	1,01 [0,67; 1,52] p = 0,9622	
nicht schwer					
47/192 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/174 (25,3)	n. e. [19,48; n. e.]	1,04 [0,69; 1,57] p = 0,8606	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/174 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,05; 13,82] p = 0,9180	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Muskoskelettale Ereignisse – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
115 (700)	125,91 (128,5)	92 (462)	115,10 (104,5)	1,09 [0,77; 1,56] p = 0,6178	
nicht schwer					
114 (695)	124,50 (127,6)	89 (458)	112,82 (103,6)	1,10 [0,77; 1,58] p = 0,5885	
schwer					
5 (5)	0,92 (0,9)	4 (4)	0,90 (0,9)	1,01 [0,27; 3,79] p = 0,9834	
schwerwiegend[b]					
2 (2)	0,37 (0,4)	2 (2)	0,45 (0,5)	0,81 [0,11; 5,79] p = 0,8344	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend - Ereigniszeitanalyse					
2/203 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/200 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,12; 6,13] p = 0,8771	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
nicht schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwer					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Schwere unerwünschte Hautreaktionen – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.	
nicht schwer					
0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0 (0)	n. b.	1 (1)	n. b. (0,2)	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
schwerwiegend - Ereigniszeitanalyse					
0/203 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/200 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00 [0,00; n. e.] p = 0,4142	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Angioödem – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
2/192 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1882	
nicht schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3553	
schwer					
1/192 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,3504	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/174 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio*** **[95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Angioödem – Studie ENZAMET					
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[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Ausschlag – Studie ARCHES					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449	
nicht schwer					
9/192 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/174 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,24 [0,91; 19,68] p = 0,0449	
schwer					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b]					
0/192 (0,0)	n. b.	0/174 (0,0)	n. b.	n. b.	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
UEBI – Ausschlag – Studie ENZAMET					
Gesamt					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende/schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
17 (39)	8,68 (7,2)	9 (30)	6,15 (6,8)	1,41 [0,47; 4,26] p = 0,5422	
nicht schwer					
17 (39)	8,68 (7,2)	9 (30)	6,15 (6,8)	1,41 [0,47; 4,26] p = 0,5422	
schwer					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
schwerwiegend[b, c]					
0 (0)	n. b.	0 (0)	n. b.	n. b.	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Studie ARCHES					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
78/192 (40,6)	n. e. [17,94; n. e.]	54/174 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,00; 2,00] p = 0,0494	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Studie ENZAMET					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
167 (1.224)	232,75 (224,7)	126 (668)	159,94 (151,1)	1,46 [1,14; 1,86] p = 0,0028	
Fatigue (PT)					
153 (952)	177,57 (174,8)	97 (472)	110,85 (106,8)	1,60 [1,21; 2,12] p = 0,0010	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen (SOC) – Studie ARCHES					
Gefäßerkrankungen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
85/192 (44,3)	n. e. [8,31; n. e.]	49/174 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [1,25; 2,55] p = 0,0011	
Hitzewallung (PT)					
72/192 (37,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/174 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [1,19; 2,58] p = 0,0038	
Peripheres Ödem (PT)					
3/192 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/174 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,08; 1,03] p = 0,0409	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Studie ARCHES					
Nasopharyngitis (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
12/192 (6,3)	n. e. [24,54; n. e.]	4/174 (2,3)	n. e. [21,19; n. e.]	3,54 [0,99; 12,61] p = 0,0375	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) – Studie ENZAMET					
Schmerzen in den Extremitäten (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
33 (105)	17,98 (19,3)	27 (40)	9,27 (9,1)	1,94 [1,02; 3,70] p = 0,0445	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Studie ENZAMET					
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
108 (665)	134,66 (122,1)	81 (342)	79,49 (77,4)	1,69 [1,14; 2,51] p = 0,0091	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	N[a] (Anzahl Ereignisse)	Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)	*Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Studie ENZAMET					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
114 (670)	154,65 (123,0)	73 (406)	91,71 (91,9)	1,69 [1,11; 2,56] p = 0,0146	
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)					
22 (87)	17,31 (16,0)	6 (27)	5,10 (6,1)	3,39 [1,13; 10,18] p = 0,0294	
Geschmacksstörung (PT)					
13 (35)	6,42 (6,4)	1 (1)	0,23 (0,2)	28,39 [3,87; 208,48] p = 0,0011	
Restless-Legs-Syndrom (PT)					
12 (47)	8,69 (8,6)	1 (4)	0,68 (0,9)	12,74 [2,39; 68,06] p = 0,0030	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Studie ENZAMET					
Hautinfektion (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
10 (10)	1,83 (1,8)	10 (18)	4,07 (4,1)	0,45 [0,21; 0,98] p = 0,0440	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) – Studie ENZAMET					
ALT erhöht (PT)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
5 (7)	1,36 (1,3)	16 (26)	7,06 (5,9)	0,19 [0,06; 0,61] p = 0,0051	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Studie ENZAMET					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
54 (123)	23,00 (22,6)	31 (47)	10,43 (10,6)	2,21 [1,33; 3,67] p = 0,0024	
Sturz (PT)					
25 (46)	8,25 (8,4)	13 (15)	3,42 (3,4)	2,41 [1,12; 5,18] p = 0,0239	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) – Studie ENZAMET					
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
14 (35)	7,33 (6,4)	7 (9)	1,96 (2,0)	3,75 [1,15; 12,18] p = 0,0281	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Studie ENZAMET					
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Studie ENZAMET					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
15 (30)	7,44 (5,5)	7 (8)	2,02 (1,8)	3,69 [1,10; 12,33] p = 0,0339	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen, da nicht alle Bestandteile des Endpunkts unmittelbar patientenrelevant sind
Primäranalyse					
172/192 (89,6)	0,95 [0,72; 1,08]	146/174 (83,9)	2,56 [0,95; 2,79]	1,43 [1,14; 1,80] p = 0,0016	
Progressionsbereinigte Auswertung					
172/192 (89,6)	0,95 [0,72; 1,08]	146/174 (83,9)	2,56 [0,95; 2,79]	1,43 [1,15; 1,80] p = 0,0016	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Studie ENZAMET					
Primäranalyse					
200 (7.696)	1.504,52 (1.412,7)	190 (5.113)	1.200,16 (1.156,9)	1,25 [1,05; 1,50] p = 0,0129	
Progressionsbereinigte Auswertung					
200 (7.648)	1.496,47 (1.403,9)	190 (5.089)	1.194,16 (1.151,5)	1,25 [1,05; 1,50] p = 0,0134	

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
Primäranalyse					
43/192 (22,4)	n. e. [21,98; n. e.]	46/174 (26,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,54; 1,24] p = 0,3402	
Progressionsbereinigte Auswertung					
41/192 (21,4)	n. e. [21,98; n. e.]	41/174 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,57; 1,35] p = 0,5410	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Studie ENZAMET					
Primäranalyse					
103 (268)	61,12 (49,2)	67 (179)	46,05 (40,5)	1,33 [0,90; 1,97] p = 0,1582	
Progressionsbereinigte Auswertung					
102 (266)	60,80 (48,8)	66 (172)	44,15 (38,9)	1,38 [0,93; 2,05] p = 0,1140	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Primäranalyse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
29/192 (15,1)	n. e. [21,98; n. e.]	38/174 (21,8)	n. e. [21,13; n. e.]	0,65 [0,40; 1,05] p = 0,0765	
Primäranalyse – Studie ENZAMET					
72/203 (35,5)	n. e. [41,40; n. e.]	47/200 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,93; 1,96] p = 0,1187	
Meta-Analyse (nur ergänzend dargestellt)				1,03 [0,76; 1,38] p = 0,8698 I^2 = 82 %	

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Progressionsbereinigte Auswertung – Studie ARCHES					
24/192 (12,5)	n. e. [22,70; n. e.]	28/174 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,41; 1,24] p = 0,2273	
Progressionsbereinigte Auswertung – Studie ENZAMET					
71/203 (35,0)	n. e. [41,40; n. e.]	45/200 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,94; 2,01] p = 0,0977	
Meta-Analyse (nur ergänzend dargestellt)				1,11 [0,81; 1,52] p = 0,5040 I^2 = 73 %	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse – Studie ARCHES					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden
11/192 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/174 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,37; 1,91] p = 0,6753	
N[a] (Anzahl Ereignisse)	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	**N[a] (Anzahl Ereignisse)**	**Expositions-adjustierte Ereignisrate (Rohe Rate)**	***Incidence Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse – Studie ENZAMET					
10 (12)	2,20 (2,2)	3 (3)	0,68 (0,7)	3,25 [0,91; 11,54] p = 0,0690	

Die Ableitung des Zusatznutzens bei statistisch signifikanten Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT wurden durch Bildung des Kehrwertes des Konfidenzintervalls hergeleitet.
a: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis
b: Ein gemeinsamer Effektschätzer der Meta-Analyse war aufgrund von null Ereignissen in einem der Behandlungsarme nicht berechenbar, sodass auf die Darstellung verzichtet wird.
c: Da kein Ereignis eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aufgetreten ist, wird die Ereigniszeitanalyse nicht ergänzend dargestellt.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin-Aminotransferase; ARR: Absolute Risikoreduktion; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form;* 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*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Square Mean Difference*; LS-Mean: *Least Square Mean*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); SOC: *System Organ Class*; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-213: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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.

Nicht zutreffend.

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 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. 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.

2. European Medicines Agency (EMA). Follow-up Scientific Advice. Enzalutamide (MDV3100, ASP9785, Xtandi). Stand: 24.09.2015. 2015.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. Diagnostic Pathology 2006; 1: 4-4.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Atkinson, T. M., Mendoza, T. R., Sit, L., Passik, S., Scher, H. I. et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. Pain Med. 2010; 11(3): 337-346.

20. Sandblom, G., Carlsson, P., Sennfält, K., Varenhorst, E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. British journal of cancer 2004; 90: 1163-1168.

21. Sartor, O., Flood, E., Beusterien, K., Park, J., Webb, I. et al. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. Clin Genitourin Cancer 2015; 13(2): 101-12.

22. 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) [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2013.

23. 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 [online]. Stand: 20.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2014.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology 2012; 30(4 Suppl): S15-9.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. Cella, D. The Validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P). Stand: 15.01.2012. 2012.

40. 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.

41. Whitehead, A. Combining Estimates of a Treatment Difference Across Trials. Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials. 2002: 57-98.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 03.03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706 [Zugriff: 01.04.2021]. 2021.

58. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ICTRP: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058706 [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

59. 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.

60. 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.

61. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 06.04.2020. 2020.

62. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten für den Vergleich von Enzalutamid gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020.

63. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020.

64. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 06.04.2020. 2020.

65. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 04.06.2020. 2020.

66. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020.

67. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 05.04.2020. 2020.

68. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 20.04.2020. 2020.

69. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 28.05.2020. 2020.

70. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020.

71. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 20.04.2020. 2020.

72. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellung über den Studienverlauf) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 26.05.2020. 2020.

73. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 20.04.2020. 2020.

74. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 05.04.2020. 2020.

75. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Einzelkomponenten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 20.04.2020. 2020.

76. Astellas Pharma. Ergänzende post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021.

77. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Einzelkomponenten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 20.04.2020. 2020.

78. Astellas Pharma. Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität und Morbidität zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 01.02.2021. 2021.

79. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020.

80. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellungen zum Verlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 14.04.2020. 2020.

81. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020.

82. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 04.06.2020. 2020.

83. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven + Grafische Darstellung über den Studienverlauf) zu den PRO-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020.

84. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Meta-Analysen (Standardized Mean Difference) zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 12.05.2020. 2020.

85. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen zu den PRO-Endpunkten der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 13.05.2020. 2020.

86. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 08.04.2020. 2020.

87. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020.

88. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Expositionszeit-adjustierte Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020.

89. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020.

90. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den Safety-Endpunkten (Time-to-event Analyse) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 16.04.2020. 2020.

91. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 09.04.2020. 2020.

92. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen. Forest-Plots zu den Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 24.11.2020. 2020.

93. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den Safety-Endpunkten der unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT zum direkten Vergleich gegenüber einer ADT (niedrige Tumorlast) - Studie ARCHES. Stand: 05.04.2020. 2020.

94. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit (Inzidenzen) zum direkten Vergleich gegenüber einer MAB (niedrige Tumorlast) - Studie ENZAMET. Stand: 03.05.2020. 2020.

95. Astellas Pharma. Post hoc Analysen zu den Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse der Studien ARCHES und ENZAMET gegenüber einer ADT bzw. MAB (niedrige Tumorlast). Stand: 24.11.2020. 2020.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	*http://www.clinicaltrials.gov*
Datum der Suche	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

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt (Es liegen keine Ergebnisse zur relevanten Patientenpopulation mit mHSPC und niedriger Tumorlast sowie auch kein Studienbericht vor):

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.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	Vollpubli-kation nicht verfügbar
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[97]	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
[98]	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
[99]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[278]	ACTRN12619000720	ICTRP: ACTRN12619000720. 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]	ACTRN12620000463	ICTRP: ACTRN12620000463. 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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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.	Vollpubli-kation nicht verfügbar

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
ICTRP			
[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
[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 1/2 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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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 1/2 Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. 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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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 1/2, 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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti–B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti–PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors [online]. 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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
[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
[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

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-214 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 4-214 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCHES

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ARCHES ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte 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 • Zeit bis zur PSA-Progression (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • PSA-Nichtnachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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: • 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, placebo-kontrollierte, 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 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). <u>Substanzielles Amendement 2 (14. Dezember 2017):</u> • 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 OS 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 OS (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 OS statistisch signifikant waren, wurden keine weiteren Analysen des OS 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. <u>Substanzielles Amendement 3 (10. Dezember 2018)</u> • 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

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Prüfarztes offen mit Enzalutamid behandelt werden.
• Spezifische Beurteilungen der Lebensqualität in Bezug auf die Verschlechterung der Harn-symptome und der Lebensqualität wurden zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt.

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</td><td>Einschlusskriterien</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/ Patienten	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 Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung gemäß nationaler Vorschriften (z. B. *Health-Insurance-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 metastatische Läsionen 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Werts des 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 Werts 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≤ 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 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	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
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	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>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<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>

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.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td><u>Primärer Endpunkt</u>
• Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS; basierend auf zentralem Review)</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<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 • Zeit bis zur PSA-Progression (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* [PCWG2]-Kriterien) • PSA nicht Nachweisbarkeitsrate (< 0,2 ng/ml) • Objektive Ansprechrate • Zeit bis zur Schmerzprogression **<u>Andere Wirksamkeitsendpunkte</u>** • Kombiniertes Ansprechen (Weichteilgewebemetastasen und Knochenmetastasen) • PSA-Reduktion **<u>Sicherheitsendpunkte</u>** • 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 **<u>Explorativer Endpunkt (nur für nordamerikanische Studienzentren)</u>** • Mutationsstatus im Plasma von Genen, die möglicherweise mit der Resistenz von Enzalutamid + ADT zusammenhängen **<u>Definition der zentralen Zielkriterien</u>** <u>Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS; basierend auf zentralem Review)</u> 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 rPFS 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 nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, gemessen. Bei Patienten ohne ein rPFS-Ereignis wurde das radiographische 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 OS 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Testosteronwerts 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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*-Metastase) 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. Zeit bis zur Schmerzprogression 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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-Werts 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-Werts nach *Baseline* wurde die geringste Zunahme des PSA-Werts nach *Baseline* herangezogen. Bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten ohne PSA-Wert nach *Baseline* wurde der größte Rückgang des PSA-Werts 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 % 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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'*) • Sonstige 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'*) • Fraktur (*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*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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)') <u>Explorativer Endpunkt (nur für nordamerikanische Studienzentren)</u> 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** <u>Primärer Endpunkt</u> 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. <u>rPFS-Sensitivitätsanalyse 12</u> 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berücksichtigt werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Analysen beruhen auf den Datenquellen. <u>Sonstige Änderungen</u> 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 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-Werts 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-Werts 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 SSE Ereignisse angewandt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde *gepowert*, um den primären Endpunkt der Studie ARCHES Radiographisch progressionsfreies Überleben und das OS zu evaluieren. Die finale Analyse für das radiographische 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 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 OS 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 OS wären als finale Resultate berichtet und keine weiterführenden Analysen mehr durchgeführt worden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Falls die Interimsanalyse des OS 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 OS 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 Stoppkriterium für das OS 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 OS in keiner der beiden Behandlungsarme erreicht. Die *Kaplan-Meier-Kurve* des OS 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 OS zu beschreiben. Die Datenerhebung für das OS 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 Knochenstruktur 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	Die Probanden wurden beim Screening im *Interactive*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	*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.
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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 die 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 Endpunkts 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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 302)
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 mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast dargestellt: a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid + ADT: 194 - Placebo + ADT: 175 b) Behandlung erhalten (entspricht der *Safety*-Population): - Enzalutamid + ADT: 193 - Placebo + ADT: 174 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid + ADT: 194 - Placebo + ADT: 175
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ARCHES (Abbildung 302)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauert noch an, da eine finale Analyse für das OS geplant ist. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert noch an. Das Studienende ist für Mai 2021 geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

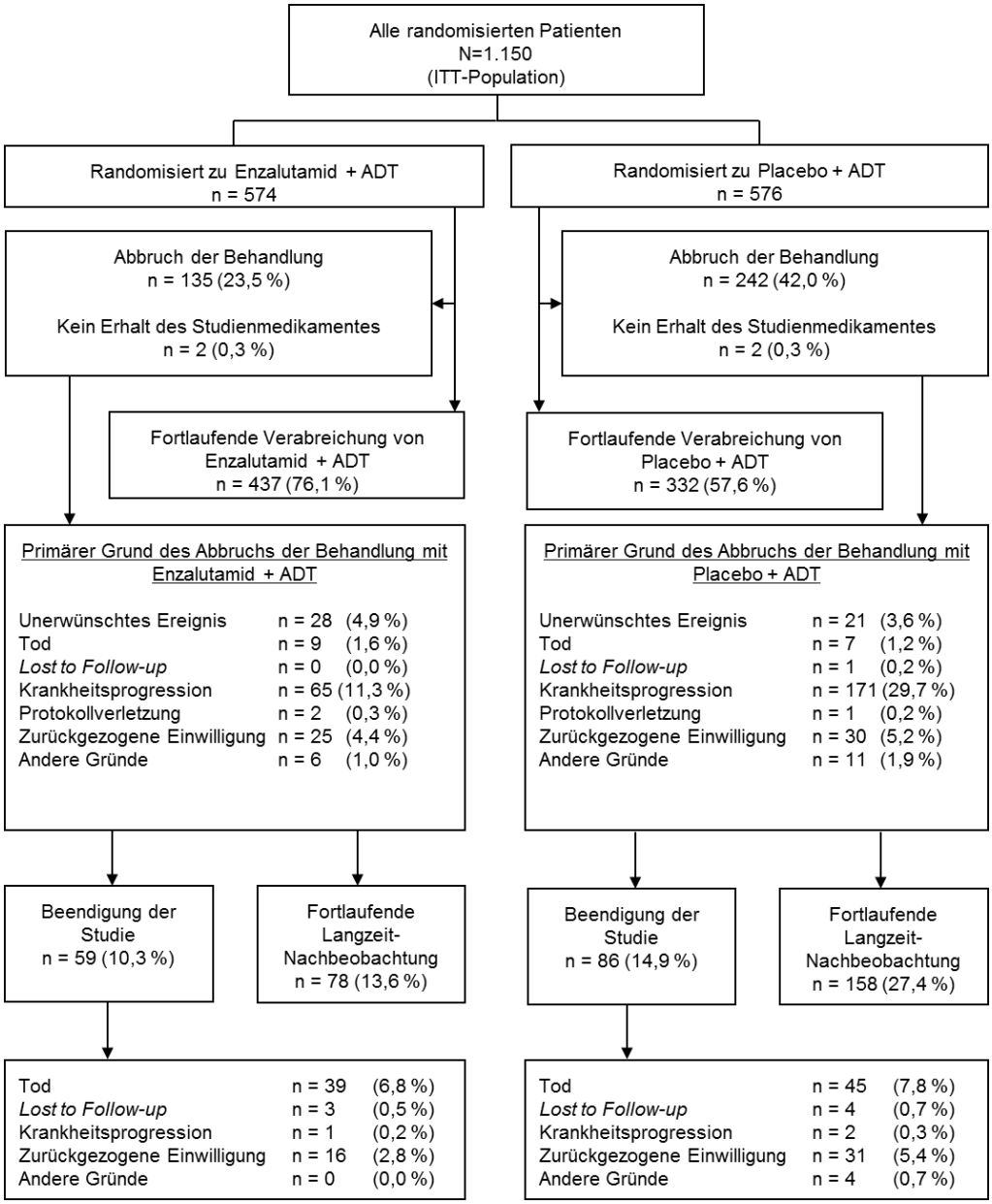


Abbildung 302: Patientenfluss der Studie ARCHES (gesamte Studienpopulation)

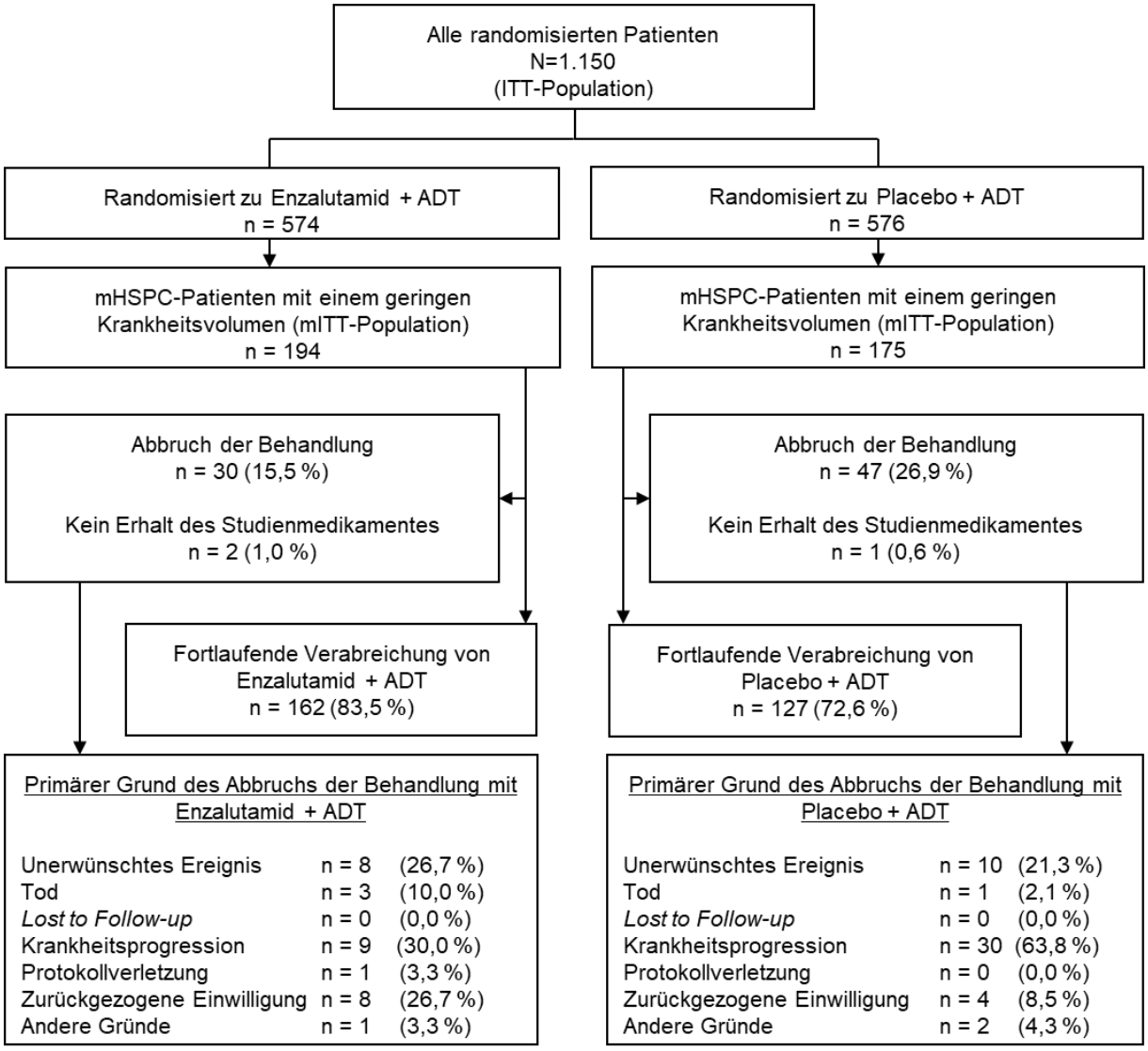


Abbildung 303: Patientenfluss der Studie ARCHES für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für 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 OS 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 OS 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 OS 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 OS 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 Werts 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
		Einzeldosen 4 x 40 mg (Weichkapsel), orale Einnahme, 1-mal täglich (Bicalutamid 50 mg täglich, Nilutamid 150 mg täglich oder Flutamid 250 mg dreimal täglich) 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	**Primärer Endpunkt** • Gesamtüberleben (Tod aus jeglichem Grund) **Sekundäre 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) **Tertiärer Endpunkt** • 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) **Sicherheitsendpunkte** • Unerwünschte Ereignisse (UEs) (gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE] Version 4.03) **Definition der zentralen Zielkriterien** Gesamtüberleben (Tod aus jeglichem Grund) Das OS 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 / Gedächtnis-störung, ischämische Herzkrankheit, sonstige ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Müdigkeit, Sturz, Fraktur, 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 aufge-führt 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 OS in den Subgruppen der Patienten nach Tumorlast bewertet. • Behandlungseffekte auf das OS 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 Zeitintervall und klassifiziert nach Docetaxel-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 OS 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 OS 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 OS 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 %). • Die Zugangs-/Ereignisrate war nicht ausreichend, um die Studie in einem angemessenen Zeitraum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). Eine 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). 5. Geplante begleitende Anwendung von Docetaxel (Ja vs. Nein) definiert als Anwendung von Docetaxel in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 wurden. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population, sofern nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 OS wurde unter Verwendung von unstratifizierten Analysen durchgeführt. Der Behandlungsunterschied im OS wurde durch einen unstratifizierten *Log-Rank*-Test bewertet. Das *Hazard Ratio* wurde unter Verwendung eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells berechnet. Das mediane OS 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 denselben Methoden wie das PSA-PFS analysiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 beinhaltet: (i) Spezifizierung der Kovarianzstruktur nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (schlechtestem) Grad tabellarisch aufgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Konsistenz des Behandlungseffekts auf das OS wird übergreifend anhand präspezifizierter Subgruppen, welche anhand der Stratifikationsfaktoren und der *Baseline*-Charakteristika definiert wurden, evaluiert.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Subgruppe</th><th>Definition ENZAMET</th></tr>
<tr><td>Gleason Score</td><td>≤ 7 vs. 8–10</td></tr>
<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></td></tr>
<tr><td>Region</td><td>0–1 vs. 2–3
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 304)</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</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berücksichtigt (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid + ADT: 563 - NSAA + ADT: 562
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie ENZAMET (Abbildung 304)
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.

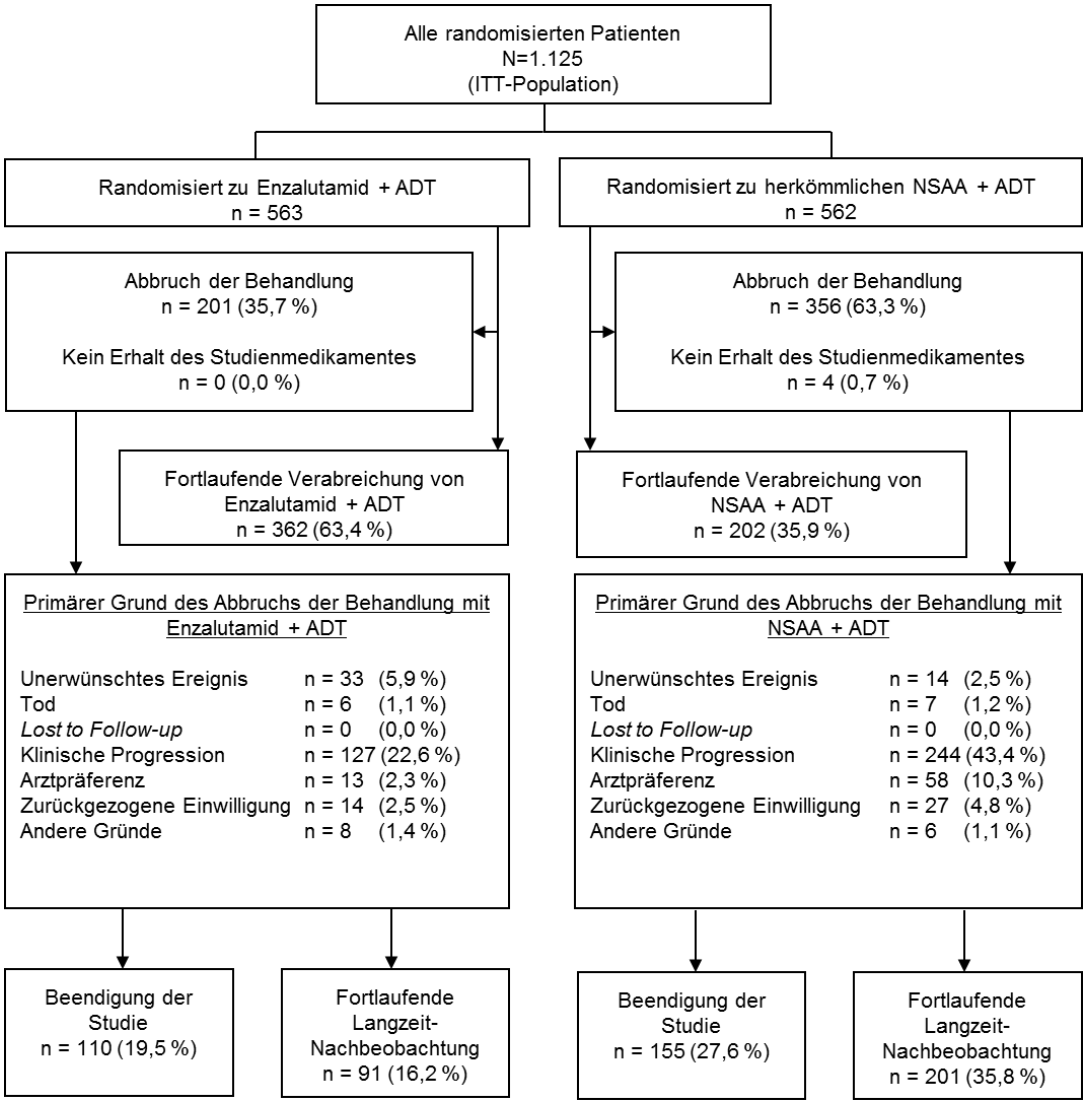


Abbildung 304: Patientenfluss der Studie ENZAMET (ITT-Population)

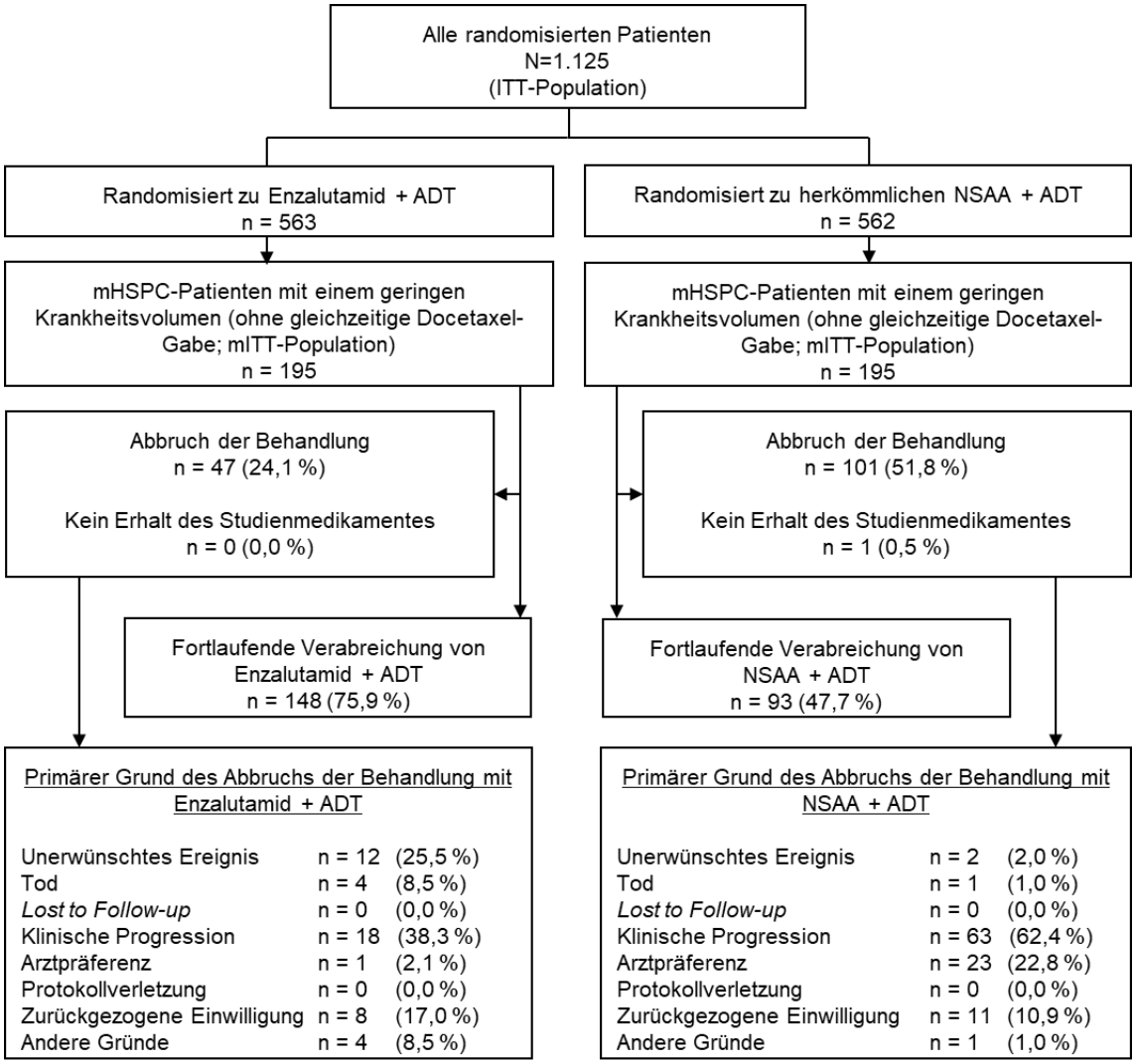


Abbildung 305: Patientenfluss der Studie ENZAMET für die relevante Patientenpopulation (mITT-Population)

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 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für 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, placebo-kontrollierte, 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 *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)

<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:

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; <u>obligate</u> 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, <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:

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. 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. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

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 „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. 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 – Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

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 „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

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 „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ 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 (SSE)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression

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 PSA-Progression“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ somit als niedrig eingestuft. (A)

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

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 nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Schmerzprogression

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 Schmerzprogression“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Schmerz nach BPI-SF

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 „Schmerz nach BPI-SF“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schmerz nach BPI-SF“ 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, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch 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 – Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Morbidität – Gesamtansprechrate

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 „Gesamtansprechrate“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ 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, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch 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: Morbidität – EQ-5D VAS

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 „EQ-5D VAS“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie ARCHES wurde auf Studienebene für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P

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 nach FACT-P“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. 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 „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 nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war, welche zu Studienbeginn eine bestätigte Metastasierung und niedrige Tumorlast aufwiesen. 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 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, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 von besonderem Interesse

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 von besonderem Interesse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (m*Safety*-Population) ausgewertet, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 von besonderem Interesse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (m*Safety*-Population) ausgewertet, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (m*Safety*-Population) ausgewertet, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ 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, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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)

Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

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 „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (m*Safety*-Population) ausgewertet, welche als die Patienten mit bestätigter Metastasierung und niedriger Tumorlast zu Studienbeginn definiert war, die eine Studienmedikation erhalten haben. 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 „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Tabelle 4-217 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für 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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 1:1, Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 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)

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:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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)

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 „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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. 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. 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 „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)

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 „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer 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. 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 „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatisches progressionsfreies Überleben

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 „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer symptomatischen 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.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Symptomatisches progressionsfreies Überleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression

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 „Zeit bis zur PSA-Progression“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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. 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. 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 „Zeit bis zur PSA-Progression“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

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

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 „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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. 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. 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 „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

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 „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde daher 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:

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, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
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

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, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
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

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 „EQ-5D VAS“ wurde anhand der mITT-Population ausgewertet, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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:

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, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
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

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, welche keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. 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.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
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

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 „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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 „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)

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 „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Sicherheit – Nicht 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:

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, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher 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:

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, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher 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:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. 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 von unerwünschter 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:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der m*Safety*-Population ausgewertet, welche als alle Patienten definiert war, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen sowie keine begleitende Docetaxel-Therapie während der Studie erhalten haben und eine niedrige Tumorlast aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
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. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENZAMET für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

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: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“

Studie ARCHES

TABLE 2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival Time (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	15.70 (0.12)	NE [NE; NE]	0.84 [0.17; 4.18]	0.8344	0.4264
Placebo + ADT	122	3 (2.5%)	119 (97.5%)	19.09 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	15.62 (0.32)	NE [NE; NE]	2.19 [0.40; 11.98]	0.3523	0.4264
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	18.71 (0.44)	NE [19.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	16.10 (NE)	NE [NE; NE]	0.77 [0.05; 12.39]	0.8559	0.8116
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	2.53 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	4 (3.6%)	108 (96.4%)	15.57 (0.19)	NE [NE; NE]	1.19 [0.27; 5.33]	0.8204	0.8116
Placebo + ADT	99	3 (3.0%)	96 (97.0%)	18.82 (0.17)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	11.95 (0.06)	NE [NE; NE]	2.98 [0.26; 34.29]	0.3598	0.8116
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	19.25 (NE)	NE [19.25; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:08

Studie ENZAMET

TABLE 2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival Time (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	12 (8.1%)	136 (91.9%)	37.88 (0.47)	NE [NE; NE]	0.46 [0.23; 0.92]	0.0248	0.3476
Conventional NSAA + ADT	148	24 (16.2%)	124 (83.8%)	39.09 (0.71)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	3 (6.4%)	44 (93.6%)	39.20 (0.65)	NE [NE; NE]	0.23 [0.06; 0.81]	0.0122	0.3476
Conventional NSAA + ADT	47	12 (25.5%)	35 (74.5%)	39.31 (1.51)	NE [37.62; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	3 (8.3%)	33 (91.7%)	38.00 (1.07)	NE [39.20; NE]	0.68 [0.17; 2.72]	0.5842	0.3987
Conventional NSAA + ADT	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	34.09 (0.81)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	29.39 (0.70)	NE [NE; NE]	0.74 [0.16; 3.33]	0.6935	0.3987
Conventional NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	39.10 (2.21)	NE [42.51; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	9 (6.9%)	121 (93.1%)	38.88 (0.47)	NE [NE; NE]	0.28 [0.13; 0.61]	0.0005	0.3987
Conventional NSAA + ADT	121	26 (21.5%)	95 (78.5%)	40.01 (0.88)	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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:05:55

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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	107	8 (7.5%)	99 (92.5%)	38.34 (0.38)	NE [NE; NE]	0.45 [0.19; 1.09]	0.0685	0.6019
Conventional NSAA + ADT	97	14 (14.4%)	83 (85.6%)	39.64 (0.80)	NE [NE; NE]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	88	7 (8.0%)	81 (92.0%)	38.34 (0.75)	NE [NE; NE]	0.33 [0.14; 0.78]	0.0077	0.6019
Conventional NSAA + ADT	98	22 (22.4%)	76 (77.6%)	39.49 (1.05)	NE [44.55; NE]			
Gleason score at initial diagnosis								
<8								
Enzalutamide + ADT	83	3 (3.6%)	80 (96.4%)	39.27 (0.58)	NE [NE; NE]	0.25 [0.07; 0.90]	0.0217	0.6940
Conventional NSAA + ADT	76	11 (14.5%)	65 (85.5%)	41.43 (1.02)	NE [NE; NE]			
>=8								
Enzalutamide + ADT	104	11 (10.6%)	93 (89.4%)	37.95 (0.46)	NE [NE; NE]	0.44 [0.21; 0.91]	0.0232	0.6940
Conventional NSAA + ADT	100	20 (20.0%)	80 (80.0%)	38.78 (0.83)	NE [NE; NE]			
ECOG Performance Status Group at Baseline								
0								
Enzalutamide + ADT	154	9 (5.8%)	145 (94.2%)	39.15 (0.37)	NE [NE; NE]	0.31 [0.15; 0.66]	0.0014	0.4910
Conventional NSAA + ADT	160	27 (16.9%)	133 (83.1%)	40.72 (0.74)	NE [NE; NE]			
1-2								
Enzalutamide + ADT	41	6 (14.6%)	35 (85.4%)	33.71 (1.10)	NE [NE; NE]	0.51 [0.18; 1.45]	0.2006	0.4910
Conventional NSAA + ADT	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)	36.17 (1.56)	NE [35.78; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Conventional 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 Thursday, January 21, 2021 at 9:10:17

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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	16	2 (12.5%)	14 (87.5%)	29.51 (0.98)	NE [NE; NE]	63132734.56 [0.00; NE]	0.2166	0.9876
Conventional NSAA + ADT	12	0 (0.0%)	12 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	179	13 (7.3%)	166 (92.7%)	38.79 (0.40)	NE [NE; NE]	0.33 [0.18; 0.63]	0.0004	0.9876
Conventional NSAA + ADT	183	36 (19.7%)	147 (80.3%)	40.10 (0.72)	NE [NE; NE]			
Adult Comorbidity Evaluation Score-27 Group								
0-1								
Enzalutamide + ADT	145	8 (5.5%)	137 (94.5%)	39.28 (0.30)	NE [NE; NE]	0.37 [0.16; 0.84]	0.0139	0.8301
Conventional NSAA + ADT	137	18 (13.1%)	119 (86.9%)	41.69 (0.70)	NE [NE; NE]			
2-3								
Enzalutamide + ADT	50	7 (14.0%)	43 (86.0%)	33.87 (1.09)	NE [NE; NE]	0.44 [0.18; 1.05]	0.0585	0.8301
Conventional NSAA + ADT	58	18 (31.0%)	40 (69.0%)	35.09 (1.31)	NE [37.98; NE]			
Prior local treatment group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	111	5 (4.5%)	106 (95.5%)	39.21 (0.43)	NE [NE; NE]	0.20 [0.07; 0.52]	0.0003	0.0574
Conventional NSAA + ADT	111	21 (18.9%)	90 (81.1%)	40.12 (0.93)	NE [NE; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	84	10 (11.9%)	74 (88.1%)	37.40 (0.71)	NE [NE; NE]	0.68 [0.31; 1.52]	0.3452	0.0574
Conventional NSAA + ADT	84	15 (17.9%)	69 (82.1%)	39.04 (0.97)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Conventional 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 Thursday, January 21, 2021 at 9:10:17

TABLE 2.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Overall Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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								
No								
Enzalutamide + ADT	195	15 (7.7%)	180 (92.3%)	38.70 (0.39)	NE [NE; NE]	0.38 [0.21; 0.69]	0.0010	NE
Conventional NSAA + ADT	195	36 (18.5%)	159 (81.5%)	40.35 (0.68)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	3 (8.3%)	33 (91.7%)	38.00 (1.07)	NE [39.20; NE]	0.68 [0.17; 2.72]	0.5842	0.3987
Conventional NSAA + ADT	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	34.09 (0.81)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	29.39 (0.70)	NE [NE; NE]	0.74 [0.16; 3.33]	0.6935	0.3987
Conventional NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	39.10 (2.21)	NE [42.51; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	130	9 (6.9%)	121 (93.1%)	38.88 (0.47)	NE [NE; NE]	0.28 [0.13; 0.61]	0.0005	0.3987
Conventional NSAA + ADT	121	26 (21.5%)	95 (78.5%)	40.01 (0.88)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Conventional 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 Thursday, January 21, 2021 at 9:10:17

Meta-Analyse

TABLE 2.3.1: Time to Event Meta Analysis - Overall Survival - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	1.34 [0.42 ; 4.25], p=0.6210
ENZAMET	0.36 [0.19 ; 0.66], p=0.0006
Meta Analysis	0.48 [0.28 ; 0.82], p=0.0080
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 75%, t^2 = 0.65, p = 0.0476
Age <75 years	
ARCHES	0.84 [0.17 ; 4.18], p=0.8344
ENZAMET	0.46 [0.23 ; 0.92], p=0.0248
Meta Analysis	0.51 [0.27 ; 0.96], p=0.0364
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4976
Age >=75 years	
ARCHES	2.19 [0.40 ; 11.98], p=0.3523
ENZAMET	0.23 [0.06 ; 0.81], p=0.0122
Meta Analysis	0.51 [0.19 ; 1.41], p=0.1951
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 77%, t^2 = 1.99, p = 0.0359
Region North America	
ARCHES	0.77 [0.05 ; 12.39], p=0.8559
ENZAMET	0.68 [0.17 ; 2.72], p=0.5842
Meta Analysis	0.70 [0.20 ; 2.41], p=0.5704
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9353
Region European Union	
ARCHES	1.19 [0.27 ; 5.33], p=0.8204
ENZAMET	0.74 [0.16 ; 3.33], p=0.6935
Meta Analysis	0.94 [0.32 ; 2.71], p=0.9071
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6613
Region Rest of the World	
ARCHES	2.98 [0.26 ; 34.29], p=0.3598
ENZAMET	0.28 [0.13 ; 0.61], p=0.0005
Meta Analysis	0.35 [0.17 ; 0.72], p=0.0044
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 69%, t^2 = 1.91, p = 0.0715

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-H: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“

Studie ARCHES

TABLE 3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Radiographic Progression-Free Survival (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	13.70 (0.15)	NE [NE; NE]	0.24 [0.12; 0.51]	<0.0001	0.9152
Placebo + ADT	122	29 (23.8%)	93 (76.2%)	17.89 (0.70)	22.11 [19.45; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	5.52 (0.10)	NE [NE; NE]	0.29 [0.09; 0.87]	0.0189	0.9152
Placebo + ADT	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	15.71 (0.84)	NE [19.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	5.65 (NE)	NE [NE; NE]	0.09 [0.01; 0.73]	0.0044	0.4816
Placebo + ADT	25	7 (28.0%)	18 (72.0%)	7.59 (0.38)	NE [8.41; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	9 (8.0%)	103 (92.0%)	13.53 (0.21)	NE [NE; NE]	0.30 [0.14; 0.64]	0.0010	0.4816
Placebo + ADT	99	26 (26.3%)	73 (73.7%)	17.72 (0.74)	19.45 [19.02; 22.11]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	10.60 (0.28)	NE [NE; NE]	0.31 [0.09; 1.14]	0.0634	0.4816
Placebo + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	14.96 (0.63)	NE [16.39; NE]			
Age category								
<65								
Enzalutamide + ADT	56	3 (5.4%)	53 (94.6%)	10.81 (0.11)	NE [NE; NE]	0.20 [0.05; 0.74]	0.0077	0.6484
Placebo + ADT	38	10 (26.3%)	28 (73.7%)	17.72 (1.33)	22.11 [13.77; 22.11]			
>=65								
Enzalutamide + ADT	138	10 (7.2%)	128 (92.8%)	13.53 (0.20)	NE [NE; NE]	0.28 [0.14; 0.56]	0.0001	0.6484
Placebo + ADT	137	33 (24.1%)	104 (75.9%)	16.43 (0.48)	NE [19.02; NE]			

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)
ECOG Performance Status at Baseline								
0								
Enzalutamide + ADT	168	9 (5.4%)	159 (94.6%)	13.71 (0.15)	NE [NE; NE]	0.19 [0.09; 0.40]	<0.0001	0.1144
Placebo + ADT	140	33 (23.6%)	107 (76.4%)	17.58 (0.72)	19.45 [19.02; 22.11]			
1								
Enzalutamide + ADT	26	4 (15.4%)	22 (84.6%)	10.24 (0.48)	NE [NE; NE]	0.59 [0.18; 1.87]	0.3601	0.1144
Placebo + ADT	35	10 (28.6%)	25 (71.4%)	10.12 (0.51)	NE [NE; NE]			
Gleason score at initial diagnosis								
<8								
Enzalutamide + ADT	62	3 (4.8%)	59 (95.2%)	13.84 (0.22)	NE [NE; NE]	0.24 [0.07; 0.87]	0.0183	0.8317
Placebo + ADT	66	12 (18.2%)	54 (81.8%)	16.98 (0.73)	19.45 [19.02; NE]			
>=8								
Enzalutamide + ADT	126	10 (7.9%)	116 (92.1%)	10.74 (0.14)	NE [NE; NE]	0.28 [0.14; 0.58]	0.0002	0.8317
Placebo + ADT	107	29 (27.1%)	78 (72.9%)	17.88 (0.69)	22.11 [22.11; NE]			
Disease location at baseline								
bone only								
Enzalutamide + ADT	102	3 (2.9%)	99 (97.1%)	13.98 (0.10)	NE [NE; NE]	0.22 [0.06; 0.79]	0.0107	0.7599
Placebo + ADT	79	11 (13.9%)	68 (86.1%)	17.49 (0.47)	NE [19.02; NE]			
soft tissue only								
Enzalutamide + ADT	34	4 (11.8%)	30 (88.2%)	7.91 (0.29)	NE [NE; NE]	0.40 [0.12; 1.27]	0.1072	0.7599
Placebo + ADT	33	10 (30.3%)	23 (69.7%)	13.90 (0.77)	NE [13.73; NE]			

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)
both bone and soft tissue								
Enzalutamide + ADT	58	6 (10.3%)	52 (89.7%)	10.67 (0.22)	NE [NE; NE]	0.26 [0.10; 0.63]	0.0014	0.7599
Placebo + ADT	63	22 (34.9%)	41 (65.1%)	16.30 (1.03)	19.45 [16.76; NE]			
Baseline PSA value at or below overall median								
Enzalutamide + ADT	115	11 (9.6%)	104 (90.4%)	13.38 (0.24)	NE [NE; NE]	0.39 [0.19; 0.80]	0.0074	0.0867
Placebo + ADT	104	24 (23.1%)	80 (76.9%)	14.23 (0.43)	NE [NE; NE]			
above overall median								
Enzalutamide + ADT	77	2 (2.6%)	75 (97.4%)	11.03 (0.11)	NE [NE; NE]	0.09 [0.02; 0.39]	<0.0001	0.0867
Placebo + ADT	71	19 (26.8%)	52 (73.2%)	17.70 (0.87)	19.45 [16.76; NE]			
Prior docetaxel use								
yes								
Enzalutamide + ADT	20	3 (15.0%)	17 (85.0%)	8.88 (0.12)	NE [NE; NE]	1.44 [0.29; 7.16]	0.6526	0.0328
Placebo + ADT	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	11.20 (0.03)	NE [NE; NE]			
no								
Enzalutamide + ADT	174	10 (5.7%)	164 (94.3%)	13.66 (0.16)	NE [NE; NE]	0.19 [0.10; 0.39]	<0.0001	0.0328
Placebo + ADT	151	40 (26.5%)	111 (73.5%)	17.49 (0.63)	22.11 [19.02; NE]			
Previous use of ADT or orchiectomy								
yes								
Enzalutamide + ADT	180	13 (7.2%)	167 (92.8%)	13.55 (0.16)	NE [NE; NE]	0.28 [0.15; 0.54]	<0.0001	0.9860
Placebo + ADT	153	36 (23.5%)	117 (76.5%)	17.90 (0.61)	22.11 [19.02; NE]			
no								
Enzalutamide + ADT	14	0 (0.0%)	14 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0277	0.9860
Placebo + ADT	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	7.98 (0.27)	NE [8.28; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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.
PSA=prostate-specific antigen; ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:40

Studie ENZAMET

TABLE 3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Radiographic Progression-Free Survival (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	15 (10.1%)	133 (89.9%)	39.62 (0.61)	NE [NE; NE]	0.31 [0.17; 0.57]	<0.0001	0.7383
Conventional NSAA + ADT	148	41 (27.7%)	107 (72.3%)	34.65 (1.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	4 (8.5%)	43 (91.5%)	30.34 (0.49)	NE [NE; NE]	0.25 [0.08; 0.77]	0.0093	0.7383
Conventional NSAA + ADT	47	13 (27.7%)	34 (72.3%)	23.74 (1.00)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	6 (16.7%)	30 (83.3%)	33.13 (1.54)	NE [36.24; NE]	0.56 [0.21; 1.49]	0.2418	0.1788
Conventional NSAA + ADT	50	13 (26.0%)	37 (74.0%)	26.28 (1.17)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	3 (10.3%)	26 (89.7%)	29.70 (0.57)	NE [NE; NE]	0.61 [0.14; 2.75]	0.5191	0.1788
Conventional NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	20.98 (0.89)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	10 (7.7%)	120 (92.3%)	40.38 (0.51)	NE [NE; NE]	0.21 [0.10; 0.42]	<0.0001	0.1788
Conventional NSAA + ADT	121	37 (30.6%)	84 (69.4%)	34.10 (1.14)	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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:48

Meta-Analyse

TABLE 2.3.6: Time to Event Meta Analysis - Radiographic Progression-free Survival - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.25 [0.13 ; 0.46], p<0.0001
ENZAMET	0.28 [0.16 ; 0.47], p<0.0001
Meta Analysis	0.26 [0.18 ; 0.40], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7887
Age <75 years	
ARCHES	0.24 [0.12 ; 0.51], p<0.0001
ENZAMET	0.31 [0.17 ; 0.57], p<0.0001
Meta Analysis	0.28 [0.18 ; 0.45], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6041
Age >=75 years	
ARCHES	0.29 [0.09 ; 0.87], p=0.0189
ENZAMET	0.25 [0.08 ; 0.77], p=0.0093
Meta Analysis	0.27 [0.12 ; 0.59], p=0.0011
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8753
Region North America	
ARCHES	0.09 [0.01 ; 0.73], p=0.0044
ENZAMET	0.56 [0.21 ; 1.49], p=0.2418
Meta Analysis	0.41 [0.17 ; 0.98], p=0.0458
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 59%, t^2 = 1.01, p = 0.1172
Region European Union	
ARCHES	0.30 [0.14 ; 0.64], p=0.0010
ENZAMET	0.61 [0.14 ; 2.75], p=0.5191
Meta Analysis	0.35 [0.18 ; 0.68], p=0.0022
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3999
Region Rest of the World	
ARCHES	0.31 [0.09 ; 1.14], p=0.0634
ENZAMET	0.21 [0.10 ; 0.42], p<0.0001
Meta Analysis	0.23 [0.12 ; 0.42], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5833

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-I: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS)“

Studie ARCHES

TABLE 3.7.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Clinical Progression-Free Survival (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	94 (65.7%)	49 (34.3%)	10.50 (0.72)	8.28 [5.45; 8.41]	0.75 [0.55; 1.01]	0.0552	0.5212
Placebo + ADT	122	91 (74.6%)	31 (25.4%)	7.50 (0.55)	5.45 [2.86; 5.72]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	41 (80.4%)	10 (19.6%)	7.27 (0.72)	5.62 [2.83; 8.38]	0.91 [0.58; 1.42]	0.6725	0.5212
Placebo + ADT	53	45 (84.9%)	8 (15.1%)	6.76 (0.82)	5.32 [2.79; 5.55]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	28 (84.8%)	5 (15.2%)	6.75 (1.00)	2.83 [2.76; 6.01]	1.13 [0.62; 2.08]	0.6926	0.3169
Placebo + ADT	25	19 (76.0%)	6 (24.0%)	5.86 (0.94)	2.99 [2.79; 8.31]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	72 (64.3%)	40 (35.7%)	10.71 (0.82)	8.31 [5.52; 11.07]	0.76 [0.54; 1.07]	0.1128	0.3169
Placebo + ADT	99	73 (73.7%)	26 (26.3%)	7.84 (0.61)	5.55 [2.86; 8.31]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	35 (71.4%)	14 (28.6%)	6.58 (0.45)	8.25 [5.42; 8.38]	0.60 [0.37; 0.96]	0.0308	0.3169
Placebo + ADT	51	44 (86.3%)	7 (13.7%)	6.49 (0.83)	3.78 [2.79; 5.55]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:46

Studie ENZAMET

TABLE 3.8.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Clinical Progression Free Survival Excluding Imaging (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	22 (14.9%)	126 (85.1%)	38.41 (0.75)	NE [NE; NE]	0.29 [0.18; 0.48]	<0.0001	0.4560
Conventional NSAA + ADT	148	61 (41.2%)	87 (58.8%)	31.37 (1.13)	NE [32.62; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	7 (14.9%)	40 (85.1%)	30.29 (0.61)	NE [NE; NE]	0.20 [0.09; 0.46]	<0.0001	0.4560
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	31.10 (2.63)	47.93 [18.46; 47.93]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	7 (19.4%)	29 (80.6%)	32.90 (1.53)	NE [36.37; NE]	0.37 [0.16; 0.88]	0.0197	0.5760
Conventional NSAA + ADT	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	25.25 (1.46)	NE [22.57; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	28.88 (1.08)	NE [30.95; NE]	0.36 [0.12; 1.05]	0.0512	0.5760
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	17.75 (1.43)	NE [14.62; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	17 (13.1%)	113 (86.9%)	39.13 (0.69)	NE [NE; NE]	0.23 [0.13; 0.39]	<0.0001	0.5760
Conventional NSAA + ADT	121	54 (44.6%)	67 (55.4%)	34.07 (1.49)	47.93 [28.39; 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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:53

TABLE 3.5.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Clinical Progression-free Survival (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	23 (15.5%)	125 (84.5%)	38.27 (0.76)	NE [NE; NE]	0.31 [0.19; 0.50]	<0.0001	0.4000
Conventional NSAA + ADT	148	61 (41.2%)	87 (58.8%)	31.18 (1.12)	NE [32.62; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	7 (14.9%)	40 (85.1%)	29.85 (0.61)	NE [NE; NE]	0.20 [0.09; 0.47]	<0.0001	0.4000
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	30.97 (2.65)	47.93 [18.46; 47.93]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	7 (19.4%)	29 (80.6%)	32.75 (1.54)	NE [36.24; NE]	0.37 [0.16; 0.88]	0.0197	0.4501
Conventional NSAA + ADT	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	25.23 (1.46)	NE [22.57; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	28.21 (1.00)	NE [30.26; NE]	0.42 [0.15; 1.17]	0.0875	0.4501
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	17.67 (1.45)	NE [13.11; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	17 (13.1%)	113 (86.9%)	39.10 (0.69)	NE [NE; NE]	0.23 [0.13; 0.39]	<0.0001	0.4501
Conventional NSAA + ADT	121	54 (44.6%)	67 (55.4%)	33.97 (1.50)	47.93 [28.35; 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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:52

Anhang 4-J: 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 - Low Disease Volume Population - 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	107	9 (8.4%)	98 (91.6%)	40.12 (0.63)	NE [NE; NE]	0.37 [0.16; 0.82]	0.0114	0.2950
Docetaxel + NSAA + ADT	97	17 (17.5%)	80 (82.5%)	33.99 (1.11)	NE [NE; NE]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	88	6 (6.8%)	82 (93.2%)	29.88 (0.57)	NE [NE; NE]	0.20 [0.08; 0.49]	<0.0001	0.2950
Docetaxel + NSAA + ADT	98	26 (26.5%)	72 (73.5%)	37.79 (1.77)	47.93 [47.93; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	3 (8.3%)	33 (91.7%)	28.21 (0.86)	NE [NE; NE]	0.33 [0.09; 1.21]	0.0780	0.7007
Docetaxel + NSAA + ADT	50	10 (20.0%)	40 (80.0%)	28.84 (1.26)	NE [32.62; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	18.22 (0.20)	NE [NE; NE]	0.38 [0.11; 1.29]	0.1068	0.7007
Docetaxel + NSAA + ADT	24	7 (29.2%)	17 (70.8%)	18.65 (1.42)	NE [17.58; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	130	8 (6.2%)	122 (93.8%)	40.51 (0.54)	NE [NE; NE]	0.22 [0.10; 0.48]	<0.0001	0.7007
Docetaxel + NSAA + ADT	121	26 (21.5%)	95 (78.5%)	39.93 (1.44)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Tuesday, January 26, 2021 at 14:58:00

Anhang 4-K: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatisches skelettales Ereignis (SSE)“

Studie ARCHES

TABLE 3.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Symptomatic Skeletal Event (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	10.34 (0.01)	NE [NE; NE]	0.21 [0.04; 0.99]	0.0296	0.9928
Placebo + ADT	122	8 (6.6%)	114 (93.4%)	11.76 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1044	0.9928
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	14.26 (0.28)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	2 (1.8%)	110 (98.2%)	10.34 (0.01)	NE [NE; NE]	0.37 [0.07; 1.93]	0.2213	1.0000
Placebo + ADT	99	5 (5.1%)	94 (94.9%)	14.22 (0.20)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0142	1.0000
Placebo + ADT	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	11.38 (0.27)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:41

TABLE 3.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Symptomatic Skeletal Event: Radiation to Bone (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	9.82 (NE)	NE [NE; NE]	0.12 [0.01; 0.99]	0.0185	0.9943
Placebo + ADT	122	7 (5.7%)	115 (94.3%)	11.81 (0.13)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1986	0.9943
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	14.48 (0.11)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	1 (0.9%)	111 (99.1%)	9.82 (NE)	NE [NE; NE]	0.19 [0.02; 1.60]	0.0855	1.0000
Placebo + ADT	99	5 (5.1%)	94 (94.9%)	14.22 (0.20)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0512	1.0000
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	11.68 (0.17)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:41

TABLE 3.2.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Symptomatic Skeletal Event: Surgery to Bone (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9992
Placebo + ADT	122	0 (0.0%)	122 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3270	0.9992
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	3.48 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	0 (0.0%)	112 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	99	0 (0.0%)	99 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3173	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	3.48 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide group
(d) P-value was based on a unstratified log-rank test per subgroup.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:41

TABLE 3.2.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Symptomatic Skeletal Event: Clinically Apparent Pathological Bone Fracture (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	10.35 (NE)	NE [NE; NE]	0.86 [0.05; 13.82]	0.9177	0.9945
Placebo + ADT	122	1 (0.8%)	121 (99.2%)	5.91 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1986	0.9945
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	14.48 (0.11)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	1 (0.9%)	111 (99.1%)	10.35 (NE)	NE [NE; NE]	0.96 [0.06; 15.39]	0.9787	1.0000
Placebo + ADT	99	1 (1.0%)	98 (99.0%)	14.55 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1819	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	11.80 (0.17)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:42

TABLE 3.2.5.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Symptomatic Skeletal Event: Spinal Cord Compression (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	122	0 (0.0%)	122 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	0 (0.0%)	112 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	99	0 (0.0%)	99 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:42

Anhang 4-L: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“

Studie ARCHES

TABLE 3.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	11.15 (0.11)	NE [NE; NE]	0.09 [0.03; 0.27]	<0.0001	0.7490
Placebo + ADT	122	31 (25.4%)	91 (74.6%)	13.87 (0.45)	NE [16.59; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	14.13 (NE)	NE [NE; NE]	0.06 [0.01; 0.49]	0.0004	0.7490
Placebo + ADT	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	12.11 (0.50)	NE [13.83; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	14.13 (NE)	NE [NE; NE]	0.12 [0.01; 1.02]	0.0204	0.8043
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	10.20 (0.55)	NE [11.10; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	3 (2.7%)	109 (97.3%)	8.14 (0.09)	NE [NE; NE]	0.07 [0.02; 0.22]	<0.0001	0.8043
Placebo + ADT	99	33 (33.3%)	66 (66.7%)	13.06 (0.53)	NE [13.83; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	11.30 (NE)	NE [NE; NE]	0.14 [0.02; 1.13]	0.0304	0.8043
Placebo + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	13.19 (0.43)	NE [14.00; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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.
PSA=prostate-specific antigen; ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:45

Studie ENZAMET

TABLE 3.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	25 (16.9%)	123 (83.1%)	37.35 (0.81)	NE [NE; NE]	0.31 [0.20; 0.50]	<0.0001	0.2182
Conventional NSAA + ADT	148	64 (43.2%)	84 (56.8%)	26.86 (0.96)	NE [28.16; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	7 (14.9%)	40 (85.1%)	29.43 (0.70)	NE [NE; NE]	0.18 [0.08; 0.41]	<0.0001	0.2182
Conventional NSAA + ADT	47	26 (55.3%)	21 (44.7%)	23.23 (1.86)	24.80 [13.67; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	9 (25.0%)	27 (75.0%)	31.80 (1.63)	NE [36.24; NE]	0.43 [0.20; 0.94]	0.0296	0.3750
Conventional NSAA + ADT	50	23 (46.0%)	27 (54.0%)	22.89 (1.36)	NE [19.35; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	26.97 (0.97)	NE [28.94; NE]	0.30 [0.12; 0.80]	0.0109	0.3750
Conventional NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	22.46 (2.54)	30.62 [13.11; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	17 (13.1%)	113 (86.9%)	38.38 (0.75)	NE [NE; NE]	0.22 [0.13; 0.38]	<0.0001	0.3750
Conventional NSAA + ADT	121	54 (44.6%)	67 (55.4%)	26.54 (1.07)	NE [27.14; 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 Conventional 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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PSA=prostate-specific antigen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, April 6, 2020 at 10:15:51

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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	107	18 (16.8%)	89 (83.2%)	37.88 (0.84)	NE [NE; NE]	0.29 [0.17; 0.51]	<0.0001	0.6128
Conventional NSAA + ADT	97	42 (43.3%)	55 (56.7%)	26.88 (1.18)	NE [27.40; NE]			
>=70								
Enzalutamide + ADT	88	14 (15.9%)	74 (84.1%)	28.55 (0.73)	NE [NE; NE]	0.25 [0.14; 0.46]	<0.0001	0.6128
Conventional NSAA + ADT	98	48 (49.0%)	50 (51.0%)	24.95 (1.25)	32.95 [21.98; NE]			
Gleason score at initial diagnosis								
<8								
Enzalutamide + ADT	83	8 (9.6%)	75 (90.4%)	30.70 (0.54)	NE [NE; NE]	0.23 [0.11; 0.51]	<0.0001	0.8482
Conventional NSAA + ADT	76	27 (35.5%)	49 (64.5%)	28.46 (1.31)	NE [36.01; NE]			
>=8								
Enzalutamide + ADT	104	22 (21.2%)	82 (78.8%)	36.66 (0.99)	NE [NE; NE]	0.30 [0.18; 0.49]	<0.0001	0.8482
Conventional NSAA + ADT	100	51 (51.0%)	49 (49.0%)	24.93 (1.17)	27.79 [20.07; NE]			
ECOG Performance Status Group at Baseline								
0								
Enzalutamide + ADT	154	25 (16.2%)	129 (83.8%)	37.79 (0.72)	NE [NE; NE]	0.27 [0.17; 0.43]	<0.0001	0.7923
Conventional NSAA + ADT	160	72 (45.0%)	88 (55.0%)	26.41 (0.94)	NE [27.60; NE]			
1-2								
Enzalutamide + ADT	41	7 (17.1%)	34 (82.9%)	17.49 (0.46)	NE [NE; NE]	0.27 [0.11; 0.65]	0.0017	0.7923
Conventional NSAA + ADT	35	18 (51.4%)	17 (48.6%)	21.43 (1.77)	30.29 [16.69; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Tuesday, January 26, 2021 at 14:58:18

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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	16	3 (18.8%)	13 (81.3%)	26.98 (1.59)	NE [28.94; NE]	0.44 [0.10; 1.97]	0.2691	0.6407
Conventional NSAA + ADT	12	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12.80 (1.92)	NE [2.79; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	179	29 (16.2%)	150 (83.8%)	37.59 (0.70)	NE [NE; NE]	0.26 [0.17; 0.40]	<0.0001	0.6407
Conventional NSAA + ADT	183	86 (47.0%)	97 (53.0%)	26.03 (0.87)	35.65 [27.14; NE]			
Adult Comorbidity Evaluation Score-27 Group								
0-1								
Enzalutamide + ADT	145	22 (15.2%)	123 (84.8%)	38.06 (0.71)	NE [NE; NE]	0.27 [0.17; 0.44]	<0.0001	0.9805
Conventional NSAA + ADT	137	59 (43.1%)	78 (56.9%)	25.00 (0.88)	NE [27.79; NE]			
2-3								
Enzalutamide + ADT	50	10 (20.0%)	40 (80.0%)	25.17 (0.95)	NE [NE; NE]	0.28 [0.14; 0.58]	0.0002	0.9805
Conventional NSAA + ADT	58	31 (53.4%)	27 (46.6%)	24.43 (1.68)	27.40 [17.58; NE]			
Prior local treatment group								
Yes								
Enzalutamide + ADT	111	12 (10.8%)	99 (89.2%)	30.04 (0.39)	NE [NE; NE]	0.18 [0.09; 0.33]	<0.0001	0.0483
Conventional NSAA + ADT	111	50 (45.0%)	61 (55.0%)	26.07 (1.14)	NE [24.64; NE]			
No								
Enzalutamide + ADT	84	20 (23.8%)	64 (76.2%)	35.59 (1.25)	NE [NE; NE]	0.41 [0.24; 0.70]	0.0007	0.0483
Conventional NSAA + ADT	84	40 (47.6%)	44 (52.4%)	25.71 (1.32)	32.95 [23.49; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Tuesday, January 26, 2021 at 14:58:18

TABLE 2.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA Progression Free Survival (Months) - Low Disease Volume Population - 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								
No								
Enzalutamide + ADT	195	32 (16.4%)	163 (83.6%)	37.52 (0.67)	NE [NE; NE]	0.27 [0.18; 0.41]	<0.0001	NE
Conventional NSAA + ADT	195	90 (46.2%)	105 (53.8%)	25.99 (0.86)	36.01 [27.40; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	9 (25.0%)	27 (75.0%)	31.80 (1.63)	NE [36.24; NE]	0.43 [0.20; 0.94]	0.0296	0.3750
Conventional NSAA + ADT	50	23 (46.0%)	27 (54.0%)	22.89 (1.36)	NE [19.35; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	6 (20.7%)	23 (79.3%)	26.97 (0.97)	NE [28.94; NE]	0.30 [0.12; 0.80]	0.0109	0.3750
Conventional NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	22.46 (2.54)	30.62 [13.11; NE]			
Australia and New Zealand								
Enzalutamide + ADT	130	17 (13.1%)	113 (86.9%)	38.38 (0.75)	NE [NE; NE]	0.22 [0.13; 0.38]	<0.0001	0.3750
Conventional NSAA + ADT	121	54 (44.6%)	67 (55.4%)	26.54 (1.07)	NE [27.14; NE]			

Note(s): (a) Number of patients in the modified intent to treat (mITT) Low Volume 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 Tuesday, January 26, 2021 at 14:58:18

Meta-Analyse

TABLE 2.3.2: Time to Event Meta Analysis - PSA Progression - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.08 [0.03 ; 0.21], p<0.0001
ENZAMET	0.27 [0.18 ; 0.41], p<0.0001
Meta Analysis	0.22 [0.15 ; 0.32], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 80%, t^2 = 0.53, p = 0.0257
Age <75 years	
ARCHES	0.09 [0.03 ; 0.27], p<0.0001
ENZAMET	0.31 [0.20 ; 0.50], p<0.0001
Meta Analysis	0.26 [0.17 ; 0.39], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 77%, t^2 = 0.55, p = 0.0390
Age >=75 years	
ARCHES	0.06 [0.01 ; 0.49], p=0.0004
ENZAMET	0.18 [0.08 ; 0.41], p<0.0001
Meta Analysis	0.15 [0.07 ; 0.33], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3618
Region North America	
ARCHES	0.12 [0.01 ; 1.02], p=0.0204
ENZAMET	0.43 [0.20 ; 0.94], p=0.0296
Meta Analysis	0.37 [0.18 ; 0.78], p=0.0081
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 19%, t^2 = 0.16, p = 0.2676
Region European Union	
ARCHES	0.07 [0.02 ; 0.22], p<0.0001
ENZAMET	0.30 [0.12 ; 0.80], p=0.0109
Meta Analysis	0.17 [0.08 ; 0.35], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 72%, t^2 = 0.80, p = 0.0571
Region Rest of the World	
ARCHES	0.14 [0.02 ; 1.13], p=0.0304
ENZAMET	0.22 [0.13 ; 0.38], p<0.0001
Meta Analysis	0.22 [0.13 ; 0.37], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6669

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-M: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml“

Studie ARCHES

TABLE 3.6.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA undetectable rate < 0.2ng/ml (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	98 (68.5%)	45 (31.5%)	5.68 (0.53)	2.79 [2.79; 2.89]	4.47 [2.94; 6.81]	<0.0001	0.9710
Placebo + ADT	122	30 (24.6%)	92 (75.4%)	10.85 (0.51)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	33 (64.7%)	18 (35.3%)	4.44 (0.59)	2.92 [2.63; 5.55]	4.65 [2.49; 8.69]	<0.0001	0.9710
Placebo + ADT	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	8.75 (0.55)	NE [11.07; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	23 (69.7%)	10 (30.3%)	2.92 (0.51)	2.79 [0.99; 2.83]	3.02 [1.31; 6.97]	0.0068	0.6985
Placebo + ADT	25	8 (32.0%)	17 (68.0%)	5.42 (0.88)	8.34 [1.15; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	65 (58.0%)	47 (42.0%)	5.47 (0.44)	3.02 [2.79; 5.59]	4.44 [2.71; 7.28]	<0.0001	0.6985
Placebo + ADT	99	22 (22.2%)	77 (77.8%)	9.20 (0.38)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	43 (87.8%)	6 (12.2%)	4.55 (0.71)	2.79 [2.63; 2.79]	5.32 [2.91; 9.72]	<0.0001	0.6985
Placebo + ADT	51	16 (31.4%)	35 (68.6%)	10.64 (0.76)	NE [10.94; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with >1 favoring the enzalutamide 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.
PSA=prostate-specific antigen; ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:45

Studie ENZAMET

TABLE 3.4.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – PSA undetectable rate < 0.2ng/ml (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	110 (74.3%)	38 (25.7%)	5.26 (0.50)	2.83 [2.79; 3.09]	1.44 [1.09; 1.92]	0.0104	0.2775
Conventional NSAA + ADT	148	92 (62.2%)	56 (37.8%)	9.39 (0.96)	3.65 [2.79; 5.55]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	32 (68.1%)	15 (31.9%)	4.97 (0.71)	2.79 [2.73; 5.49]	1.95 [1.14; 3.36]	0.0136	0.2775
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	5.69 (0.44)	5.55 [2.86; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	27 (75.0%)	9 (25.0%)	6.00 (0.96)	5.29 [2.79; 5.65]	1.11 [0.66; 1.88]	0.6905	0.3462
Conventional NSAA + ADT	50	31 (62.0%)	19 (38.0%)	8.89 (1.57)	2.96 [2.66; 5.55]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	20 (69.0%)	9 (31.0%)	5.25 (0.92)	2.86 [2.76; 7.33]	1.66 [0.80; 3.44]	0.1718	0.3462
Conventional NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	11.72 (2.64)	5.39 [2.79; 24.77]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	95 (73.1%)	35 (26.9%)	4.96 (0.53)	2.79 [2.73; 2.89]	1.73 [1.26; 2.36]	0.0005	0.3462
Conventional NSAA + ADT	121	73 (60.3%)	48 (39.7%)	10.14 (1.09)	5.49 [2.79; 5.78]			

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 Conventional 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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; PSA=prostate-specific antigen.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Monday, April 6, 2020 at 10:15:51

Meta-Analyse

TABLE 2.3.3: Time to Event Meta Analysis - PSA undetectable rate < 0.2ng/ml - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	4.47 [3.16 ; 6.32], p<0.0001
ENZAMET	1.59 [1.23 ; 2.05], p=0.0004
Meta Analysis	2.29 [1.86 ; 2.81], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 95%, t^2 = 0.51, p <.0001
Age <75 years	
ARCHES	4.47 [2.94 ; 6.81], p<0.0001
ENZAMET	1.44 [1.09 ; 1.92], p=0.0104
Meta Analysis	2.05 [1.63 ; 2.60], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 95%, t^2 = 0.61, p <.0001
Age >=75 years	
ARCHES	4.65 [2.49 ; 8.69], p<0.0001
ENZAMET	1.95 [1.14 ; 3.36], p=0.0136
Meta Analysis	2.83 [1.88 ; 4.27], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 76%, t^2 = 0.29, p = 0.0400
Region North America	
ARCHES	3.02 [1.31 ; 6.97], p=0.0068
ENZAMET	1.11 [0.66 ; 1.88], p=0.6905
Meta Analysis	1.48 [0.95 ; 2.30], p=0.0854
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 75%, t^2 = 0.37, p = 0.0467
Region European Union	
ARCHES	4.44 [2.71 ; 7.28], p<0.0001
ENZAMET	1.66 [0.80 ; 3.44], p=0.1718
Meta Analysis	3.26 [2.16 ; 4.91], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 79%, t^2 = 0.39, p = 0.0281
Region Rest of the World	
ARCHES	5.32 [2.91 ; 9.72], p<0.0001
ENZAMET	1.73 [1.26 ; 2.36], p=0.0005
Meta Analysis	2.19 [1.66 ; 2.90], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 90%, t^2 = 0.57, p = 0.0012

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-N: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“

Studie ARCHES

TABLE 3.8.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Time to pain progression (assessed using the score from BPI-SF question 3; pain progression is defined as a 2-point or more increase from baseline in the question 3 score) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	53 (37.1%)	90 (62.9%)	14.75 (0.78)	19.45 [13.80; NE]	0.92 [0.61; 1.37]	0.6757	0.6029
Placebo + ADT	122	47 (38.5%)	75 (61.5%)	11.93 (0.57)	16.76 [11.10; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	22 (43.1%)	29 (56.9%)	12.27 (0.79)	11.33 [11.07; 17.08]	0.76 [0.44; 1.34]	0.3488	0.6029
Placebo + ADT	53	29 (54.7%)	24 (45.3%)	9.59 (0.72)	11.10 [5.72; 14.52]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	16 (48.5%)	17 (51.5%)	10.87 (1.21)	13.90 [5.52; NE]	0.97 [0.45; 2.08]	0.9399	0.9654
Placebo + ADT	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	9.71 (1.15)	13.70 [2.99; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	39 (34.8%)	73 (65.2%)	14.86 (0.89)	17.08 [11.33; 22.08]	0.82 [0.52; 1.29]	0.3960	0.9654
Placebo + ADT	99	40 (40.4%)	59 (59.6%)	11.82 (0.63)	14.52 [11.10; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	20 (40.8%)	29 (59.2%)	12.10 (0.84)	16.59 [8.44; NE]	0.79 [0.43; 1.44]	0.4344	0.9654
Placebo + ADT	51	24 (47.1%)	27 (52.9%)	8.34 (0.51)	11.10 [8.25; NE]			

Note(s): Pain progression is defined as a 2-point or more increase from Baseline in the Question 3 score
(a) Number of low volume 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide group
(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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:46

Anhang 4-O: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schmerz“

Studie ARCHES

TABLE 3.8.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Severity Score (Item 3 of BPI-SF) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	128	1.59 (2.48)	NE (NE)	0.15 (0.17)	112	1.70 (2.37)	NE (NE)	0.01 (0.18)	0.14 [-0.35, 0.63], 0.574	0.07 [-0.18, 0.33]
Week 13	127	1.61 (2.48)	1.70 (2.48)	0.08 (0.19)	111	1.68 (2.38)	1.86 (2.62)	0.21 (0.20)	-0.13 [-0.67, 0.41], 0.630	-0.06 [-0.32, 0.19]
Week 25	118	1.60 (2.49)	1.53 (2.21)	-0.09 (0.17)	106	1.65 (2.34)	1.46 (2.07)	-0.15 (0.18)	0.06 [-0.43, 0.55], 0.817	0.03 [-0.23, 0.29]
Week 37	121	1.51 (2.43)	1.69 (2.37)	0.13 (0.18)	99	1.46 (2.22)	1.49 (2.07)	0.08 (0.20)	0.05 [-0.48, 0.58], 0.860	0.02 [-0.24, 0.29]
Week 49	92	1.76 (2.69)	1.74 (2.36)	0.12 (0.20)	81	1.40 (2.23)	1.35 (1.98)	-0.02 (0.21)	0.14 [-0.43, 0.71], 0.619	0.08 [-0.22, 0.37]
Week 61	63	1.70 (2.62)	1.57 (2.36)	0.22 (0.23)	58	1.79 (2.49)	1.62 (2.15)	0.24 (0.24)	-0.02 [-0.68, 0.64], 0.949	-0.01 [-0.37, 0.35]
Week 73	34	1.56 (2.73)	1.59 (2.08)	0.20 (0.32)	31	2.45 (2.83)	1.84 (2.41)	0.12 (0.34)	0.08 [-0.85, 1.01], 0.868	0.04 [-0.45, 0.53]
Week 85	17	1.59 (2.53)	2.41 (3.08)	0.42 (0.39)	11	2.18 (2.64)	1.82 (2.09)	-0.38 (0.47)	0.80 [-0.42, 2.01], 0.193	0.48 [-0.28, 1.25]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:47

TABLE 3.8.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Severity Score (Item 3 of BPI-SF) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	1.30 (1.75)	NE (NE)	0.59 (0.24)	50	1.38 (2.03)	NE (NE)	0.73 (0.23)	-0.14 [-0.80, 0.51], 0.664	-0.09 [-0.49, 0.31]
Week 13	43	1.23 (1.70)	0.98 (1.44)	-0.28 (0.31)	50	1.38 (2.03)	2.12 (2.83)	0.78 (0.29)	-1.06 [-1.89, -0.22], 0.013	-0.51 [-0.93, -0.10]
Week 25	43	1.21 (1.57)	1.63 (2.48)	0.35 (0.32)	49	1.39 (2.05)	1.82 (2.15)	0.45 (0.30)	-0.10 [-0.96, 0.76], 0.819	-0.05 [-0.46, 0.36]
Week 37	42	1.24 (1.57)	1.62 (2.01)	0.35 (0.25)	47	1.34 (2.01)	1.49 (1.90)	0.20 (0.24)	0.15 [-0.54, 0.85], 0.664	0.09 [-0.33, 0.51]
Week 49	32	1.28 (1.63)	2.34 (2.36)	1.02 (0.37)	36	1.47 (2.08)	2.06 (2.32)	0.73 (0.35)	0.29 [-0.74, 1.31], 0.581	0.13 [-0.35, 0.61]
Week 61	24	1.00 (1.41)	2.08 (2.22)	1.09 (0.43)	25	1.56 (2.04)	3.16 (2.78)	1.29 (0.42)	-0.20 [-1.41, 1.00], 0.737	-0.09 [-0.65, 0.47]
Week 73	16	0.81 (1.17)	2.00 (2.63)	1.01 (0.58)	14	1.21 (2.12)	1.79 (1.85)	0.95 (0.61)	0.06 [-1.65, 1.77], 0.944	0.02 [-0.69, 0.74]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:47

TABLE 3.8.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Severity Score (Item 3 of BPI-SF) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	1.24 (1.66)	NE (NE)	0.39 (0.25)	22	2.41 (2.74)	NE (NE)	0.62 (0.31)	-0.23 [-1.07, 0.61], 0.571	-0.15 [-0.71, 0.40]
Week 13	28	1.11 (1.52)	1.36 (1.39)	0.19 (0.37)	22	2.41 (2.74)	3.36 (3.59)	1.10 (0.43)	-0.91 [-2.07, 0.26], 0.124	-0.43 [-0.99, 0.14]
Week 25	28	1.29 (1.67)	1.86 (2.27)	0.63 (0.30)	20	2.30 (2.74)	2.30 (2.98)	0.05 (0.37)	0.58 [-0.39, 1.56], 0.234	0.34 [-0.24, 0.92]
Week 37	28	1.29 (1.67)	1.57 (1.93)	0.24 (0.28)	16	1.88 (2.50)	1.69 (2.30)	0.17 (0.35)	0.07 [-0.84, 0.98], 0.884	0.04 [-0.57, 0.66]
Week 49	25	1.04 (1.59)	1.52 (1.92)	0.55 (0.38)	11	2.45 (2.81)	2.55 (3.01)	0.92 (0.54)	-0.37 [-1.75, 1.01], 0.591	-0.19 [-0.90, 0.53]
Week 61	18	1.06 (1.51)	1.33 (1.50)	0.14 (0.42)	10	2.70 (2.83)	3.30 (3.43)	0.87 (0.59)	-0.73 [-2.28, 0.83], 0.344	-0.35 [-1.13, 0.43]
Week 73	13	0.77 (1.17)	1.54 (1.85)	0.57 (0.72)	9	2.44 (2.88)	2.22 (2.86)	0.62 (0.85)	-0.05 [-2.66, 2.56], 0.965	-0.02 [-0.87, 0.83]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:47

TABLE 3.8.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Severity Score (Item 3 of BPI-SF) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	100	1.52 (2.44)	NE (NE)	0.03 (0.19)	91	1.64 (2.22)	NE (NE)	0.13 (0.19)	-0.10 [-0.64, 0.43], 0.707	-0.05 [-0.34, 0.23]
Week 13	98	1.53 (2.46)	1.49 (2.44)	-0.09 (0.22)	90	1.62 (2.23)	1.78 (2.38)	0.18 (0.23)	-0.27 [-0.90, 0.35], 0.387	-0.13 [-0.41, 0.16]
Week 25	91	1.49 (2.42)	1.34 (2.07)	-0.21 (0.19)	90	1.66 (2.22)	1.58 (1.93)	-0.04 (0.20)	-0.17 [-0.72, 0.38], 0.537	-0.09 [-0.38, 0.20]
Week 37	90	1.37 (2.33)	1.44 (2.13)	-0.02 (0.20)	85	1.54 (2.16)	1.48 (1.99)	-0.02 (0.21)	0.00 [-0.58, 0.58], 0.998	0.00 [-0.30, 0.30]
Week 49	65	1.80 (2.68)	1.78 (2.20)	0.12 (0.25)	70	1.60 (2.29)	1.49 (2.09)	0.03 (0.24)	0.09 [-0.59, 0.77], 0.793	0.04 [-0.29, 0.38]
Week 61	46	1.63 (2.56)	1.43 (2.10)	-0.06 (0.29)	48	1.92 (2.48)	2.08 (2.35)	0.61 (0.28)	-0.67 [-1.47, 0.12], 0.097	-0.34 [-0.75, 0.07]
Week 73	28	1.18 (2.45)	1.39 (1.93)	-0.03 (0.37)	26	2.27 (2.81)	1.81 (2.25)	0.30 (0.39)	-0.33 [-1.42, 0.75], 0.545	-0.16 [-0.70, 0.37]
Week 85	13	1.23 (2.09)	2.54 (2.93)	0.50 (0.43)	10	1.40 (2.22)	1.50 (1.90)	-0.14 (0.45)	0.64 [-0.60, 1.89], 0.305	0.41 [-0.42, 1.24]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:47

TABLE 3.8.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Severity Score (Item 3 of BPI-SF) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	1.69 (2.38)	NE (NE)	0.53 (0.26)	49	1.16 (2.07)	NE (NE)	0.38 (0.25)	0.15 [-0.57, 0.88], 0.675	0.08 [-0.32, 0.49]
Week 13	44	1.73 (2.40)	1.68 (2.41)	0.02 (0.27)	49	1.16 (2.07)	1.61 (2.57)	0.40 (0.26)	-0.38 [-1.13, 0.38], 0.321	-0.20 [-0.61, 0.21]
Week 25	42	1.64 (2.36)	1.83 (2.68)	0.21 (0.31)	45	1.07 (1.99)	1.24 (1.92)	0.05 (0.30)	0.16 [-0.69, 1.02], 0.706	0.08 [-0.34, 0.50]
Week 37	45	1.69 (2.38)	2.18 (2.68)	0.59 (0.28)	45	1.04 (2.00)	1.44 (1.99)	0.31 (0.27)	0.27 [-0.50, 1.05], 0.484	0.14 [-0.27, 0.56]
Week 49	34	1.76 (2.54)	2.38 (2.90)	0.72 (0.33)	36	0.75 (1.50)	1.42 (1.76)	0.53 (0.32)	0.18 [-0.74, 1.10], 0.691	0.09 [-0.38, 0.56]
Week 61	23	1.61 (2.54)	2.57 (3.04)	1.02 (0.40)	25	0.96 (1.67)	1.60 (2.08)	0.51 (0.39)	0.51 [-0.62, 1.64], 0.372	0.25 [-0.32, 0.82]
Week 73	9	2.56 (3.09)	3.00 (3.32)	0.62 (0.77)	10	1.20 (2.10)	1.50 (1.65)	0.46 (0.70)	0.16 [-2.02, 2.35], 0.877	0.06 [-0.84, 0.97]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:47

TABLE 3.8.3.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Mean Pain Intensity Score (Average Item 3, 4, 5 and 6 of BPI-SF) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	128	1.24 (1.87)	NE (NE)	0.19 (0.13)	112	1.18 (1.62)	NE (NE)	0.20 (0.14)	-0.01 [-0.39, 0.37], 0.953	-0.01 [-0.26, 0.25]
Week 13	127	1.25 (1.88)	1.30 (1.81)	0.06 (0.13)	111	1.17 (1.63)	1.36 (1.98)	0.18 (0.14)	-0.12 [-0.51, 0.26], 0.535	-0.08 [-0.33, 0.17]
Week 25	118	1.26 (1.90)	1.23 (1.74)	-0.01 (0.13)	106	1.16 (1.60)	1.21 (1.78)	0.06 (0.14)	-0.07 [-0.45, 0.31], 0.714	-0.05 [-0.31, 0.21]
Week 37	121	1.15 (1.85)	1.34 (1.77)	0.19 (0.14)	99	0.98 (1.37)	1.22 (1.71)	0.25 (0.15)	-0.06 [-0.47, 0.35], 0.777	-0.04 [-0.30, 0.23]
Week 49	92	1.32 (2.01)	1.29 (1.63)	0.10 (0.14)	81	0.96 (1.42)	1.06 (1.54)	0.09 (0.15)	0.00 [-0.41, 0.42], 0.983	0.00 [-0.30, 0.30]
Week 61	63	1.39 (2.09)	1.20 (1.64)	0.22 (0.17)	58	1.20 (1.56)	1.37 (1.77)	0.37 (0.18)	-0.15 [-0.64, 0.35], 0.563	-0.10 [-0.46, 0.25]
Week 73	34	1.43 (2.38)	1.22 (1.67)	0.20 (0.27)	31	1.54 (1.59)	1.48 (2.05)	0.22 (0.28)	-0.02 [-0.80, 0.76], 0.955	-0.01 [-0.50, 0.47]
Week 85	17	1.29 (2.02)	1.74 (2.34)	0.58 (0.32)	11	1.48 (1.75)	1.43 (1.76)	0.25 (0.37)	0.33 [-0.64, 1.31], 0.498	0.25 [-0.51, 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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:48

TABLE 3.8.3.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Mean Pain Intensity Score (Average Item 3, 4, 5 and 6 of BPI-SF) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	0.98 (1.34)	NE (NE)	0.55 (0.16)	50	1.13 (1.44)	NE (NE)	0.45 (0.16)	0.10 [-0.36, 0.56], 0.662	0.09 [-0.31, 0.49]
Week 13	43	0.92 (1.28)	0.81 (1.11)	-0.13 (0.23)	50	1.13 (1.44)	1.63 (2.15)	0.53 (0.22)	-0.65 [-1.29, -0.02], 0.042	-0.42 [-0.83, -0.01]
Week 25	43	0.94 (1.31)	1.38 (1.92)	0.38 (0.24)	49	1.14 (1.46)	1.62 (1.84)	0.50 (0.23)	-0.12 [-0.78, 0.54], 0.714	-0.08 [-0.48, 0.33]
Week 37	42	0.98 (1.32)	1.44 (1.72)	0.44 (0.20)	47	1.09 (1.38)	1.09 (1.39)	0.04 (0.19)	0.40 [-0.14, 0.95], 0.145	0.30 [-0.11, 0.72]
Week 49	32	1.02 (1.40)	2.01 (2.04)	0.95 (0.29)	36	1.14 (1.36)	1.69 (1.85)	0.57 (0.27)	0.38 [-0.41, 1.17], 0.345	0.22 [-0.25, 0.70]
Week 61	24	0.79 (1.22)	1.64 (1.94)	0.79 (0.32)	25	1.28 (1.33)	2.22 (1.99)	0.79 (0.32)	0.00 [-0.91, 0.92], 0.996	0.00 [-0.56, 0.56]
Week 73	16	0.66 (1.00)	1.48 (1.88)	0.88 (0.32)	14	1.11 (1.51)	1.38 (1.53)	0.28 (0.33)	0.60 [-0.35, 1.55], 0.208	0.44 [-0.29, 1.17]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:48

TABLE 3.8.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Mean Pain Intensity Score (Average Item 3, 4, 5 and 6 of BPI-SF) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	0.99 (1.32)	NE (NE)	0.37 (0.17)	22	1.67 (2.19)	NE (NE)	0.55 (0.21)	-0.18 [-0.73, 0.36], 0.497	-0.18 [-0.74, 0.37]
Week 13	28	0.88 (1.19)	1.06 (0.98)	0.18 (0.26)	22	1.67 (2.19)	2.60 (2.93)	0.97 (0.30)	-0.79 [-1.59, 0.02], 0.055	-0.54 [-1.11, 0.03]
Week 25	28	1.03 (1.33)	1.48 (1.66)	0.54 (0.20)	20	1.61 (2.24)	1.85 (2.71)	0.20 (0.25)	0.33 [-0.32, 0.98], 0.308	0.29 [-0.29, 0.87]
Week 37	28	1.03 (1.33)	1.42 (1.60)	0.39 (0.21)	16	1.08 (1.51)	1.33 (1.90)	0.37 (0.27)	0.02 [-0.68, 0.71], 0.962	0.01 [-0.60, 0.63]
Week 49	25	0.87 (1.33)	1.37 (1.62)	0.50 (0.26)	11	1.41 (1.73)	1.55 (1.98)	0.43 (0.37)	0.07 [-0.85, 0.99], 0.877	0.05 [-0.66, 0.76]
Week 61	18	0.88 (1.25)	1.00 (1.16)	0.10 (0.29)	10	1.55 (1.76)	2.20 (2.20)	0.94 (0.38)	-0.84 [-1.85, 0.17], 0.097	-0.63 [-1.42, 0.16]
Week 73	13	0.62 (0.84)	0.94 (0.99)	0.50 (0.37)	9	1.56 (1.86)	1.75 (2.37)	0.40 (0.44)	0.11 [-1.11, 1.33], 0.857	0.07 [-0.78, 0.92]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:49

TABLE 3.8.3.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Mean Pain Intensity Score (Average Item 3, 4, 5 and 6 of BPI-SF) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	100	1.17 (1.82)	NE (NE)	0.10 (0.15)	91	1.18 (1.41)	NE (NE)	0.27 (0.15)	-0.16 [-0.58, 0.26], 0.451	-0.11 [-0.39, 0.18]
Week 13	98	1.18 (1.83)	1.16 (1.75)	-0.03 (0.15)	90	1.17 (1.41)	1.28 (1.64)	0.11 (0.16)	-0.14 [-0.57, 0.29], 0.520	-0.09 [-0.38, 0.19]
Week 25	91	1.18 (1.85)	1.11 (1.66)	-0.07 (0.16)	90	1.20 (1.42)	1.37 (1.66)	0.17 (0.16)	-0.24 [-0.69, 0.20], 0.283	-0.16 [-0.45, 0.13]
Week 37	90	1.03 (1.78)	1.16 (1.59)	0.09 (0.16)	85	1.11 (1.32)	1.24 (1.65)	0.14 (0.16)	-0.05 [-0.50, 0.40], 0.837	-0.03 [-0.33, 0.27]
Week 49	65	1.32 (1.99)	1.32 (1.57)	0.10 (0.19)	70	1.17 (1.43)	1.26 (1.70)	0.16 (0.18)	-0.06 [-0.57, 0.45], 0.813	-0.04 [-0.38, 0.30]
Week 61	46	1.34 (2.05)	1.16 (1.59)	0.05 (0.22)	48	1.38 (1.51)	1.78 (1.94)	0.60 (0.22)	-0.55 [-1.16, 0.06], 0.078	-0.36 [-0.77, 0.05]
Week 73	28	1.13 (2.23)	1.10 (1.54)	0.04 (0.31)	26	1.51 (1.49)	1.40 (1.91)	0.35 (0.32)	-0.31 [-1.21, 0.60], 0.502	-0.18 [-0.71, 0.36]
Week 85	13	0.98 (1.43)	1.85 (2.27)	0.56 (0.38)	10	1.00 (1.52)	1.08 (1.54)	0.34 (0.42)	0.22 [-0.91, 1.35], 0.696	0.16 [-0.67, 0.98]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:49

TABLE 3.8.3.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Mean Pain Intensity Score (Average Item 3, 4, 5 and 6 of BPI-SF) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	1.29 (1.85)	NE (NE)	0.38 (0.18)	49	0.91 (1.48)	NE (NE)	0.26 (0.17)	0.12 [-0.38, 0.62], 0.632	0.10 [-0.31, 0.50]
Week 13	44	1.32 (1.86)	1.30 (1.86)	0.01 (0.22)	49	0.91 (1.48)	1.22 (2.07)	0.28 (0.21)	-0.27 [-0.88, 0.34], 0.377	-0.18 [-0.59, 0.23]
Week 25	42	1.28 (1.87)	1.48 (2.10)	0.19 (0.22)	45	0.85 (1.42)	1.06 (1.56)	0.18 (0.22)	0.01 [-0.61, 0.62], 0.987	0.00 [-0.42, 0.42]
Week 37	45	1.29 (1.85)	1.74 (2.11)	0.51 (0.21)	45	0.83 (1.42)	1.00 (1.43)	0.13 (0.21)	0.37 [-0.22, 0.96], 0.212	0.26 [-0.16, 0.67]
Week 49	34	1.38 (2.00)	1.85 (2.16)	0.58 (0.25)	36	0.59 (1.13)	1.15 (1.49)	0.47 (0.24)	0.11 [-0.59, 0.81], 0.752	0.07 [-0.40, 0.54]
Week 61	23	1.28 (2.05)	1.90 (2.23)	0.75 (0.30)	25	0.81 (1.29)	1.10 (1.50)	0.21 (0.29)	0.54 [-0.32, 1.39], 0.213	0.35 [-0.22, 0.92]
Week 73	9	2.19 (2.56)	2.47 (2.62)	0.27 (0.41)	10	1.00 (1.55)	1.30 (1.46)	0.30 (0.37)	-0.03 [-1.18, 1.12], 0.957	-0.02 [-0.92, 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:49

TABLE 3.8.4.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Interference Score (Item 9 of BPI-SF) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	128	1.16 (2.04)	NE (NE)	0.20 (0.13)	112	1.07 (1.87)	NE (NE)	0.26 (0.14)	-0.06 [-0.45, 0.32], 0.741	-0.04 [-0.30, 0.21]
Week 13	127	1.17 (2.05)	1.22 (1.95)	0.07 (0.14)	111	1.06 (1.87)	1.20 (2.00)	0.13 (0.15)	-0.06 [-0.47, 0.34], 0.757	-0.04 [-0.29, 0.21]
Week 25	118	1.18 (2.05)	1.23 (1.85)	0.09 (0.14)	106	1.09 (1.91)	1.20 (2.04)	0.12 (0.15)	-0.03 [-0.44, 0.39], 0.897	-0.02 [-0.28, 0.25]
Week 37	121	1.06 (1.94)	1.33 (2.13)	0.24 (0.17)	99	0.96 (1.81)	1.31 (2.10)	0.45 (0.19)	-0.21 [-0.70, 0.29], 0.405	-0.11 [-0.38, 0.15]
Week 49	92	1.16 (2.04)	1.43 (2.07)	0.31 (0.16)	81	1.03 (1.94)	1.06 (1.86)	0.16 (0.17)	0.15 [-0.31, 0.60], 0.518	0.10 [-0.20, 0.40]
Week 61	63	1.21 (2.17)	1.24 (1.93)	0.22 (0.17)	58	1.18 (2.13)	1.27 (1.81)	0.43 (0.18)	-0.21 [-0.71, 0.29], 0.406	-0.15 [-0.51, 0.21]
Week 73	34	1.07 (2.23)	1.14 (1.99)	0.18 (0.23)	31	1.43 (2.26)	1.37 (2.04)	0.42 (0.25)	-0.23 [-0.91, 0.45], 0.498	-0.16 [-0.65, 0.32]
Week 85	17	1.29 (2.39)	1.76 (2.56)	0.27 (0.29)	11	1.56 (2.31)	2.18 (2.59)	0.13 (0.34)	0.14 [-0.75, 1.03], 0.756	0.11 [-0.64, 0.87]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:50

TABLE 3.8.4.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Interference Score (Item 9 of BPI-SF) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	1.07 (1.79)	NE (NE)	0.35 (0.21)	50	1.02 (1.51)	NE (NE)	0.50 (0.21)	-0.15 [-0.75, 0.44], 0.614	-0.10 [-0.50, 0.30]
Week 13	43	1.03 (1.80)	0.92 (1.48)	-0.13 (0.28)	50	1.02 (1.51)	1.47 (2.36)	0.41 (0.27)	-0.55 [-1.32, 0.22], 0.162	-0.29 [-0.70, 0.12]
Week 25	43	1.08 (1.83)	1.31 (1.78)	0.21 (0.28)	49	1.04 (1.52)	1.65 (2.30)	0.57 (0.27)	-0.36 [-1.14, 0.41], 0.353	-0.19 [-0.60, 0.22]
Week 37	42	1.09 (1.84)	1.52 (1.78)	0.43 (0.23)	47	1.07 (1.54)	1.14 (1.89)	0.07 (0.22)	0.35 [-0.28, 0.99], 0.272	0.23 [-0.19, 0.65]
Week 49	32	1.28 (2.05)	1.83 (2.27)	0.58 (0.36)	36	1.01 (1.51)	1.86 (2.28)	0.79 (0.34)	-0.21 [-1.19, 0.77], 0.676	-0.10 [-0.58, 0.38]
Week 61	24	0.99 (1.47)	1.55 (1.66)	0.29 (0.37)	25	1.34 (1.67)	2.67 (2.59)	1.16 (0.37)	-0.87 [-1.93, 0.18], 0.103	-0.46 [-1.02, 0.11]
Week 73	16	0.94 (1.56)	1.88 (2.24)	0.73 (0.52)	14	1.43 (1.90)	1.46 (1.84)	0.00 (0.56)	0.73 [-0.88, 2.33], 0.358	0.32 [-0.41, 1.04]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:50

TABLE 3.8.4.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Interference Score (Item 9 of BPI-SF) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	1.01 (1.52)	NE (NE)	0.24 (0.27)	22	1.69 (2.31)	NE (NE)	0.45 (0.32)	-0.21 [-1.09, 0.68], 0.633	-0.13 [-0.68, 0.43]
Week 13	28	0.91 (1.44)	0.96 (1.72)	0.16 (0.35)	22	1.69 (2.31)	2.68 (3.35)	0.98 (0.40)	-0.82 [-1.91, 0.27], 0.137	-0.41 [-0.98, 0.15]
Week 25	28	1.05 (1.53)	1.31 (1.69)	0.29 (0.29)	20	1.79 (2.39)	2.06 (2.74)	0.39 (0.34)	-0.09 [-0.99, 0.81], 0.839	-0.06 [-0.63, 0.52]
Week 37	28	1.05 (1.53)	1.39 (1.83)	0.29 (0.27)	16	1.55 (2.33)	1.30 (2.33)	-0.06 (0.35)	0.35 [-0.55, 1.25], 0.437	0.23 [-0.38, 0.85]
Week 49	25	0.90 (1.45)	1.13 (1.72)	0.23 (0.33)	11	2.05 (2.67)	1.92 (2.89)	0.60 (0.44)	-0.37 [-1.51, 0.77], 0.515	-0.22 [-0.93, 0.49]
Week 61	18	0.71 (1.01)	0.87 (1.31)	0.21 (0.42)	10	2.26 (2.72)	2.69 (3.13)	1.22 (0.56)	-1.01 [-2.52, 0.49], 0.174	-0.51 [-1.29, 0.28]
Week 73	13	0.46 (0.58)	0.92 (1.92)	0.27 (0.87)	9	2.43 (2.82)	1.73 (2.28)	-0.43 (1.07)	0.70 [-3.08, 4.48], 0.659	0.15 [-0.70, 1.00]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:50

TABLE 3.8.4.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Interference Score (Item 9 of BPI-SF) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	100	0.98 (1.87)	NE (NE)	0.24 (0.15)	91	1.07 (1.71)	NE (NE)	0.44 (0.16)	-0.20 [-0.64, 0.23], 0.353	-0.13 [-0.42, 0.15]
Week 13	98	0.99 (1.88)	1.16 (1.76)	0.14 (0.15)	90	1.07 (1.72)	1.10 (1.73)	0.05 (0.16)	0.09 [-0.35, 0.53], 0.701	0.06 [-0.23, 0.34]
Week 25	91	1.02 (1.93)	1.09 (1.63)	0.09 (0.17)	90	1.08 (1.71)	1.25 (1.89)	0.18 (0.17)	-0.08 [-0.55, 0.38], 0.721	-0.05 [-0.34, 0.24]
Week 37	90	0.83 (1.71)	1.29 (1.91)	0.36 (0.18)	85	1.02 (1.67)	1.26 (1.94)	0.33 (0.19)	0.03 [-0.49, 0.56], 0.896	0.02 [-0.28, 0.32]
Week 49	65	1.06 (1.96)	1.58 (1.93)	0.49 (0.21)	70	1.09 (1.77)	1.36 (1.96)	0.38 (0.20)	0.11 [-0.46, 0.68], 0.710	0.06 [-0.27, 0.40]
Week 61	46	1.31 (2.24)	1.38 (1.88)	0.20 (0.23)	48	1.26 (1.93)	1.69 (2.12)	0.62 (0.23)	-0.42 [-1.06, 0.22], 0.194	-0.26 [-0.67, 0.14]
Week 73	28	1.01 (2.04)	1.19 (1.51)	0.20 (0.30)	26	1.29 (1.92)	1.55 (2.09)	0.77 (0.31)	-0.57 [-1.45, 0.30], 0.195	-0.34 [-0.88, 0.19]
Week 85	13	1.09 (2.00)	1.71 (1.96)	0.17 (0.42)	10	0.91 (1.39)	1.63 (2.05)	0.76 (0.47)	-0.58 [-1.86, 0.70], 0.363	-0.36 [-1.19, 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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:51

TABLE 3.8.4.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in Pain Interference Score (Item 9 of BPI-SF) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	1.57 (2.40)	NE (NE)	0.16 (0.24)	49	0.73 (1.52)	NE (NE)	0.31 (0.23)	-0.15 [-0.82, 0.53], 0.668	-0.09 [-0.49, 0.32]
Week 13	44	1.60 (2.41)	1.21 (2.12)	-0.17 (0.26)	49	0.73 (1.52)	1.00 (1.85)	0.08 (0.24)	-0.25 [-0.97, 0.46], 0.480	-0.14 [-0.55, 0.26]
Week 25	42	1.52 (2.35)	1.56 (2.28)	0.08 (0.28)	45	0.75 (1.57)	1.21 (2.25)	0.37 (0.27)	-0.29 [-1.07, 0.48], 0.455	-0.16 [-0.58, 0.26]
Week 37	45	1.57 (2.40)	1.57 (2.43)	0.16 (0.29)	45	0.75 (1.57)	1.23 (2.15)	0.40 (0.28)	-0.24 [-1.05, 0.57], 0.564	-0.12 [-0.53, 0.29]
Week 49	34	1.65 (2.48)	1.75 (2.68)	0.26 (0.31)	36	0.59 (1.46)	1.02 (1.84)	0.29 (0.30)	-0.02 [-0.89, 0.85], 0.961	-0.01 [-0.48, 0.46]
Week 61	23	1.16 (2.07)	1.58 (2.16)	0.31 (0.31)	25	0.77 (1.68)	1.30 (1.69)	0.53 (0.30)	-0.22 [-1.08, 0.64], 0.615	-0.14 [-0.71, 0.43]
Week 73	9	1.90 (3.02)	2.62 (3.33)	0.31 (0.30)	10	0.90 (1.86)	0.71 (1.16)	0.17 (0.29)	0.15 [-0.70, 0.99], 0.730	0.15 [-0.75, 1.05]

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 an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:51

Anhang 4-P: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Kastrationsresistenz“

Studie ARCHES

TABLE 3.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Castration Resistance (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	13.68 (0.16)	NE [NE; NE]	0.17 [0.08; 0.34]	<0.0001	0.9594
Placebo + ADT	122	39 (32.0%)	83 (68.0%)	13.47 (0.46)	NE [16.39; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	13.71 (0.36)	NE [NE; NE]	0.17 [0.05; 0.60]	0.0017	0.9594
Placebo + ADT	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	11.70 (0.55)	NE [13.77; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.85 (0.38)	NE [NE; NE]	0.22 [0.04; 1.08]	0.0397	0.8362
Placebo + ADT	25	6 (24.0%)	19 (76.0%)	10.11 (0.52)	NE [11.10; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	8 (7.1%)	104 (92.9%)	13.59 (0.21)	NE [NE; NE]	0.18 [0.08; 0.39]	<0.0001	0.8362
Placebo + ADT	99	34 (34.3%)	65 (65.7%)	13.25 (0.50)	NE [13.83; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	11.12 (0.25)	NE [NE; NE]	0.12 [0.03; 0.53]	0.0008	0.8362
Placebo + ADT	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	13.45 (0.74)	NE [14.00; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:43

Anhang 4-Q: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Studie ARCHES

TABLE 3.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of New Antineoplastic Therapy (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	6 (4.2%)	137 (95.8%)	18.28 (0.22)	NE [NE; NE]	0.30 [0.12; 0.76]	0.0069	0.1838
Placebo + ADT	122	16 (13.1%)	106 (86.9%)	15.97 (0.32)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	18.62 (0.54)	NE [19.45; NE]	0.83 [0.22; 3.15]	0.7863	0.1838
Placebo + ADT	53	5 (9.4%)	48 (90.6%)	14.27 (0.16)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	18.36 (0.73)	NE [19.45; NE]	0.64 [0.16; 2.62]	0.5336	0.4909
Placebo + ADT	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	12.09 (0.57)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	5 (4.5%)	107 (95.5%)	14.66 (0.18)	NE [NE; NE]	0.46 [0.16; 1.33]	0.1405	0.4909
Placebo + ADT	99	10 (10.1%)	89 (89.9%)	16.42 (0.28)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	18.73 (NE)	NE [18.73; NE]	0.15 [0.02; 1.25]	0.0438	0.4909
Placebo + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	13.90 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:43

TABLE 3.4.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of New Antineoplastic Therapy (Months) - Including Deaths (Sensitivity Analysis) - mITT (Low Volume)

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	18.17 (0.24)	NE [NE; NE]	0.31 [0.13; 0.74]	0.0053	0.0666
Placebo + ADT	122	18 (14.8%)	104 (85.2%)	15.84 (0.33)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	17.90 (0.65)	NE [19.45; NE]	1.05 [0.37; 3.03]	0.9233	0.0666
Placebo + ADT	53	7 (13.2%)	46 (86.8%)	17.76 (0.53)	NE [19.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	18.36 (0.73)	NE [19.45; NE]	0.52 [0.14; 1.98]	0.3314	0.9767
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	11.69 (0.68)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	7 (6.3%)	105 (93.8%)	14.47 (0.23)	NE [NE; NE]	0.48 [0.19; 1.21]	0.1110	0.9767
Placebo + ADT	99	13 (13.1%)	86 (86.9%)	17.66 (0.38)	NE [19.02; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	18.26 (0.39)	NE [18.73; NE]	0.46 [0.12; 1.77]	0.2458	0.9767
Placebo + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	13.90 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:44

Studie ENZAMET

TABLE 3.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of New Antineoplastic Therapy (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	17 (11.5%)	131 (88.5%)	40.38 (0.76)	NE [NE; NE]	0.26 [0.15; 0.45]	<0.0001	0.5973
Conventional NSAA + ADT	148	55 (37.2%)	93 (62.8%)	32.07 (1.05)	NE [38.87; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	6 (12.8%)	41 (87.2%)	41.63 (1.67)	NE [45.04; NE]	0.19 [0.08; 0.47]	<0.0001	0.5973
Conventional NSAA + ADT	47	23 (48.9%)	24 (51.1%)	32.70 (2.45)	36.14 [22.60; 47.93]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	4 (11.1%)	32 (88.9%)	30.43 (0.99)	NE [NE; NE]	0.21 [0.07; 0.63]	0.0021	0.6879
Conventional NSAA + ADT	50	20 (40.0%)	30 (60.0%)	26.19 (1.40)	NE [30.52; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	5 (17.2%)	24 (82.8%)	28.86 (1.75)	NE [31.97; NE]	0.38 [0.13; 1.12]	0.0700	0.6879
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	21.24 (1.67)	NE [17.31; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	14 (10.8%)	116 (89.2%)	42.30 (0.81)	NE [NE; NE]	0.22 [0.12; 0.40]	<0.0001	0.6879
Conventional NSAA + ADT	121	48 (39.7%)	73 (60.3%)	36.09 (1.41)	NE [35.38; 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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:48

TABLE 3.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of New Antineoplastic Therapy (Months) - Including Deaths (Sensitivity Analysis) - mITT (Low Volume)

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	148	22 (14.9%)	126 (85.1%)	39.48 (0.86)	NE [NE; NE]	0.32 [0.20; 0.52]	<0.0001	0.7969
Conventional NSAA + ADT	148	58 (39.2%)	90 (60.8%)	31.73 (1.05)	NE [34.83; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	9 (19.1%)	38 (80.9%)	40.32 (1.73)	NE [45.04; NE]	0.27 [0.13; 0.59]	0.0004	0.7969
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	32.20 (2.44)	36.14 [22.60; 47.93]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	6 (16.7%)	30 (83.3%)	36.14 (1.54)	NE [39.23; NE]	0.31 [0.13; 0.77]	0.0080	0.4965
Conventional NSAA + ADT	50	21 (42.0%)	29 (58.0%)	25.88 (1.40)	NE [22.77; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	7 (24.1%)	22 (75.9%)	27.98 (1.75)	NE [31.97; NE]	0.53 [0.20; 1.40]	0.1913	0.4965
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	21.24 (1.67)	NE [17.31; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	18 (13.8%)	112 (86.2%)	41.52 (0.90)	NE [NE; NE]	0.27 [0.16; 0.46]	<0.0001	0.4965
Conventional NSAA + ADT	121	51 (42.1%)	70 (57.9%)	35.53 (1.41)	47.93 [34.83; 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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:49

Meta-Analyse

TABLE 2.3.7: Time to Event Meta Analysis - First Use of New Antineoplastic Therapy - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.41 [0.19 ; 0.87], p=0.0164
ENZAMET	0.24 [0.15 ; 0.38], p<0.0001
Meta Analysis	0.28 [0.18 ; 0.41], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 29%, t^2 = 0.04, p = 0.2342
Age <75 years	
ARCHES	0.30 [0.12 ; 0.76], p=0.0069
ENZAMET	0.26 [0.15 ; 0.45], p<0.0001
Meta Analysis	0.27 [0.17 ; 0.43], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8272
Age >=75 years	
ARCHES	0.83 [0.22 ; 3.15], p=0.7863
ENZAMET	0.19 [0.08 ; 0.47], p<0.0001
Meta Analysis	0.30 [0.14 ; 0.64], p=0.0017
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 69%, t^2 = 0.76, p = 0.0714
Region North America	
ARCHES	0.64 [0.16 ; 2.62], p=0.5336
ENZAMET	0.21 [0.07 ; 0.63], p=0.0021
Meta Analysis	0.32 [0.14 ; 0.76], p=0.0094
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 32%, t^2 = 0.19, p = 0.2258
Region European Union	
ARCHES	0.46 [0.16 ; 1.33], p=0.1405
ENZAMET	0.38 [0.13 ; 1.12], p=0.0700
Meta Analysis	0.42 [0.20 ; 0.89], p=0.0245
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8260
Region Rest of the World	
ARCHES	0.15 [0.02 ; 1.25], p=0.0438
ENZAMET	0.22 [0.12 ; 0.40], p<0.0001
Meta Analysis	0.22 [0.12 ; 0.38], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7443

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

TABLE 2.3.8: Time to Event Meta Analysis - First Use of New Antineoplastic Therapy Including Death (Sensitivity) - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.48 [0.25 ; 0.92], p=0.0243
ENZAMET	0.31 [0.20 ; 0.47], p<0.0001
Meta Analysis	0.35 [0.24 ; 0.50], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 20%, t^2 = 0.02, p = 0.2644
Age <75 years	
ARCHES	0.31 [0.13 ; 0.74], p=0.0053
ENZAMET	0.32 [0.20 ; 0.52], p<0.0001
Meta Analysis	0.32 [0.21 ; 0.49], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9391
Age >=75 years	
ARCHES	1.05 [0.37 ; 3.03], p=0.9233
ENZAMET	0.27 [0.13 ; 0.59], p=0.0004
Meta Analysis	0.44 [0.23 ; 0.81], p=0.0092
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 76%, t^2 = 0.69, p = 0.0427
Region North America	
ARCHES	0.52 [0.14 ; 1.98], p=0.3314
ENZAMET	0.31 [0.13 ; 0.77], p=0.0080
Meta Analysis	0.37 [0.17 ; 0.78], p=0.0090
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5308
Region European Union	
ARCHES	0.48 [0.19 ; 1.21], p=0.1110
ENZAMET	0.53 [0.20 ; 1.40], p=0.1913
Meta Analysis	0.50 [0.26 ; 0.98], p=0.0439
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8864
Region Rest of the World	
ARCHES	0.46 [0.12 ; 1.77], p=0.2458
ENZAMET	0.27 [0.16 ; 0.46], p<0.0001
Meta Analysis	0.29 [0.17 ; 0.47], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4666

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-R: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Studie ARCHES

TABLE 3.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of Cytotoxic Chemotherapy (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	14.76 (0.13)	NE [NE; NE]	0.38 [0.13; 1.10]	0.0637	0.9998
Placebo + ADT	122	11 (9.0%)	111 (91.0%)	15.79 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9998
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0867	1.0000
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	6.53 (0.19)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	5 (4.5%)	107 (95.5%)	14.68 (0.17)	NE [NE; NE]	0.78 [0.24; 2.55]	0.6774	1.0000
Placebo + ADT	99	6 (6.1%)	93 (93.9%)	16.12 (0.24)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0886	1.0000
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	10.87 (0.18)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:44

TABLE 3.5.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Chemotherapy-free Survival (Months) - Sensitivity Analysis of Time to first Use of Cytotoxic Chemotherapy - mITT (Low Volume)

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	143	6 (4.2%)	137 (95.8%)	14.67 (0.16)	NE [NE; NE]	0.39 [0.15; 1.02]	0.0463	0.0793
Placebo + ADT	122	13 (10.7%)	109 (89.3%)	15.68 (0.28)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	15.60 (0.33)	NE [NE; NE]	2.21 [0.40; 12.05]	0.3487	0.0793
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	18.71 (0.44)	NE [19.02; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	16.10 (NE)	NE [NE; NE]	0.24 [0.02; 2.28]	0.1756	0.6530
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	6.36 (0.26)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	7 (6.3%)	105 (93.8%)	14.49 (0.22)	NE [NE; NE]	0.70 [0.26; 1.89]	0.4856	0.6530
Placebo + ADT	99	9 (9.1%)	90 (90.9%)	18.05 (0.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	11.95 (0.06)	NE [NE; NE]	0.70 [0.12; 4.17]	0.6897	0.6530
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	10.87 (0.18)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:44

Studie ENZAMET

TABLE 3.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – First Use of Cytotoxic Chemotherapy (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	8 (5.4%)	140 (94.6%)	42.89 (0.40)	NE [NE; NE]	0.30 [0.13; 0.66]	0.0015	0.4520
Conventional NSAA + ADT	148	24 (16.2%)	124 (83.8%)	37.21 (0.80)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	1 (2.1%)	46 (97.9%)	48.33 (NE)	NE [48.33; NE]	0.12 [0.01; 0.95]	0.0158	0.4520
Conventional NSAA + ADT	47	7 (14.9%)	40 (85.1%)	28.18 (0.89)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	2 (5.6%)	34 (94.4%)	31.34 (0.42)	NE [NE; NE]	0.51 [0.10; 2.62]	0.4095	0.6428
Conventional NSAA + ADT	50	5 (10.0%)	45 (90.0%)	18.77 (0.21)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	1 (3.4%)	28 (96.6%)	20.04 (NE)	NE [NE; NE]	0.30 [0.03; 2.90]	0.2706	0.6428
Conventional NSAA + ADT	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	27.37 (1.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	6 (4.6%)	124 (95.4%)	47.47 (0.43)	NE [NE; NE]	0.21 [0.08; 0.51]	0.0001	0.6428
Conventional NSAA + ADT	121	23 (19.0%)	98 (81.0%)	36.70 (0.94)	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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:50

TABLE 3.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Chemotherapy-free Survival (Months) - Sensitivity Analysis of Time to first Use of Cytotoxic Chemotherapy - mITT (Low Volume)

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	148	16 (10.8%)	132 (89.2%)	41.51 (0.64)	NE [NE; NE]	0.38 [0.21; 0.69]	0.0008	0.8957
Conventional NSAA + ADT	148	37 (25.0%)	111 (75.0%)	36.82 (0.92)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	6 (12.8%)	41 (87.2%)	45.53 (1.25)	NE [43.50; NE]	0.34 [0.13; 0.87]	0.0186	0.8957
Conventional NSAA + ADT	47	15 (31.9%)	32 (68.1%)	36.90 (1.89)	44.58 [35.42; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	4 (11.1%)	32 (88.9%)	37.54 (1.14)	NE [39.23; NE]	0.57 [0.18; 1.86]	0.3487	0.4601
Conventional NSAA + ADT	50	9 (18.0%)	41 (82.0%)	20.82 (0.36)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	40.81 (1.69)	NE [43.50; NE]	0.64 [0.18; 2.29]	0.4920	0.4601
Conventional NSAA + ADT	24	6 (25.0%)	18 (75.0%)	36.99 (2.55)	NE [31.64; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	14 (10.8%)	116 (89.2%)	45.76 (0.75)	NE [NE; NE]	0.30 [0.16; 0.55]	<0.0001	0.4601
Conventional NSAA + ADT	121	37 (30.6%)	84 (69.4%)	37.35 (1.13)	NE [44.58; 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 Conventional 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; SE=standard error; 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, April 6, 2020 at 10:15:50

Meta-Analyse

TABLE 2.3.9: Time to Event Meta Analysis - First Use of Cytotoxic Chemotherapy - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.41 [0.14 ; 1.19], p=0.0900
ENZAMET	0.23 [0.10 ; 0.50], p<0.0001
Meta Analysis	0.28 [0.15 ; 0.53], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3852
Age <75 years	
ARCHES	0.38 [0.13 ; 1.10], p=0.0637
ENZAMET	0.30 [0.13 ; 0.66], p=0.0015
Meta Analysis	0.32 [0.17 ; 0.61], p=0.0005
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7033
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=NE
ENZAMET	0.12 [0.01 ; 0.95], p=0.0158
Meta Analysis	0.12 [0.01 ; 0.95], p=0.0443
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region North America	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.0867
ENZAMET	0.51 [0.10 ; 2.62], p=0.4095
Meta Analysis	0.51 [0.10 ; 2.62], p=0.4184
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region European Union	
ARCHES	0.78 [0.24 ; 2.55], p=0.6774
ENZAMET	0.30 [0.03 ; 2.90], p=0.2706
Meta Analysis	0.63 [0.22 ; 1.81], p=0.3956
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4672
Region Rest of the World	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.0886
ENZAMET	0.21 [0.08 ; 0.51], p=0.0001
Meta Analysis	0.21 [0.08 ; 0.51], p=0.0006
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Ranp p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 2.3.10: Time to Event Meta Analysis - Chemotherapy-free Survival - Sensitivity Analysis of Time to first Use of Cytotoxic Chemotherapy - Overall and by Subgroups - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.59 [0.26 ; 1.31], p=0.1908
ENZAMET	0.35 [0.21 ; 0.59], p<0.0001
Meta Analysis	0.41 [0.27 ; 0.63], p<.0001
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 10%, t^2 = 0.01, p = 0.2908
Age <75 years	
ARCHES	0.39 [0.15 ; 1.02], p=0.0463
ENZAMET	0.38 [0.21 ; 0.69], p=0.0008
Meta Analysis	0.38 [0.23 ; 0.63], p=0.0002
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9774
Age >=75 years	
ARCHES	2.21 [0.40 ; 12.05], p=0.3487
ENZAMET	0.34 [0.13 ; 0.87], p=0.0186
Meta Analysis	0.53 [0.23 ; 1.21], p=0.1306
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 72%, t^2 = 1.27, p = 0.0584
Region North America	
ARCHES	0.24 [0.02 ; 2.28], p=0.1756
ENZAMET	0.57 [0.18 ; 1.86], p=0.3487
Meta Analysis	0.48 [0.17 ; 1.35], p=0.1630
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4985
Region European Union	
ARCHES	0.70 [0.26 ; 1.89], p=0.4856
ENZAMET	0.64 [0.18 ; 2.29], p=0.4920
Meta Analysis	0.68 [0.31 ; 1.49], p=0.3339
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9113
Region Rest of the World	
ARCHES	0.70 [0.12 ; 4.17], p=0.6897
ENZAMET	0.30 [0.16 ; 0.55], p<0.0001
Meta Analysis	0.32 [0.18 ; 0.58], p=0.0002
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3769

Note(s): Modified ITT Population.
For ARCHES, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had confirmed metastasis at baseline.
For ENZAMET, mITT population is defined as all subjects who were randomized in the study and had no planned concurrent Docetaxel during the study.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-S: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtansprechen“

Studie ARCHES

TABLE 3.9.2: Overall Response Rate by Subgroups - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamide + ADT vs. Placebo + ADT			
Subgroup	N responses/N	[95% CI]	N responses/N	[95% CI]	OR [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	P-value (d)
Age group								
<75								
	41/47 (87.2%)	[74.3%; 95.2%]	23/38 (60.5%)	[43.4%; 76.0%]	4.457 [1.520; 13.066]	1.441 [1.090; 1.905]	26.7% [8.5%; 44.9%]	0.0068
>=75								
	10/15 (66.7%)	[38.4%; 88.2%]	10/16 (62.5%)	[35.4%; 84.8%]	1.200 [0.274; 5.247]	1.067 [0.633; 1.797]	4.2% [-29.5%; 37.8%]	0.9207
Geographic Region North America								
	7/8 (87.5%)	[47.3%; 99.7%]	1/8 (12.5%)	[0.3%; 52.7%]	49.000 [2.531; 948.62]	7.000 [1.098; 44.608]	75.0% [42.6%; 100.0%]	0.0107
European Union								
	29/35 (82.9%)	[66.4%; 93.4%]	18/28 (64.3%)	[44.1%; 81.4%]	2.685 [0.833; 8.657]	1.289 [0.941; 1.765]	18.6% [-3.1%; 40.3%]	0.1158
Rest of the World								
	15/19 (78.9%)	[54.4%; 93.9%]	14/18 (77.8%)	[52.4%; 93.6%]	1.071 [0.224; 5.128]	1.015 [0.723; 1.425]	1.2% [-25.4%; 27.7%]	0.8672

Note(s): (a) Objective Response = the subject achieves a complete or partial response in their soft tissue disease using the RECIST version 1.1 criteria.
(b) Confidence interval for response rate is computed using the Clopper-Pearson method based on the exact binomial distribution.
(c) The asymptotic 95% confidence interva is provided on the difference, odds ratio and relative risk.
(d) P-value was based on a stratified Cochran-Mantel-Haenszel score test, stratified by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated.
Source Data: CLINTTE. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\OBJSUBG.sas] run Sunday, April 5, 2020 at 0:15:51

Anhang 4-T: 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 (Low Volume)

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	148	118 (79.7%)	30 (20.3%)	7.53 (1.02)	2.79 [2.69; 2.92]	1.24 [0.95; 1.61]	0.1188	0.5028
Conventional NSAA + ADT	148	110 (74.3%)	38 (25.7%)	9.44 (1.14)	2.89 [2.79; 5.55]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	41 (87.2%)	6 (12.8%)	5.59 (1.18)	1.15 [0.99; 2.92]	1.41 [0.87; 2.29]	0.1652	0.5028
Conventional NSAA + ADT	47	31 (66.0%)	16 (34.0%)	6.54 (1.02)	2.89 [1.05; 8.11]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	28 (77.8%)	8 (22.2%)	5.08 (1.08)	2.79 [1.12; 2.99]	1.14 [0.69; 1.86]	0.6120	0.6247
Conventional NSAA + ADT	50	39 (78.0%)	11 (22.0%)	6.44 (1.08)	2.99 [2.76; 5.59]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	25 (86.2%)	4 (13.8%)	7.35 (2.19)	2.92 [1.02; 5.72]	1.54 [0.80; 2.95]	0.1894	0.6247
Conventional NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	7.20 (1.55)	2.84 [0.99; 16.36]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	106 (81.5%)	24 (18.5%)	6.75 (0.92)	2.78 [1.22; 2.83]	1.30 [0.97; 1.75]	0.0757	0.6247
Conventional NSAA + ADT	121	87 (71.9%)	34 (28.1%)	9.75 (1.31)	2.86 [2.79; 5.59]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:40

TABLE 5.3.7.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	18.07 (16.67)	NE (NE) 12.06 (1.12)	131	14.84 (15.38)	NE (NE) 9.25 (1.16)	2.81 [-0.37, 5.98], 0.083	0.21 [-0.03, 0.46]
Day 29	124	17.96 (16.50)	22.63 5.50 (1.50)	122	14.94 (15.57)	19.95 4.83 (1.49)	0.66 [-3.49, 4.82], 0.754	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 12	123	18.19 (16.72)	29.54 11.76 (1.51)	123	15.05 (15.53)	23.22 7.86 (1.49)	3.89 [-0.27, 8.05], 0.067	0.23 [-0.02, 0.48]
Week 24	120	17.87 (16.44)	29.49 12.59 (1.52)	125	14.58 (15.36)	22.49 7.78 (1.49)	4.81 [0.64, 8.98], 0.024	0.29 [0.04, 0.54]
Week 36	117	16.90 (15.75)	28.73 12.90 (1.52)	117	14.81 (15.78)	23.27 8.69 (1.52)	4.21 [-0.01, 8.44], 0.050	0.26 [0.00, 0.51]
Week 48	108	15.29 (14.25)	26.90 12.28 (1.56)	112	13.69 (13.50)	22.22 8.75 (1.54)	3.53 [-0.78, 7.83], 0.108	0.22 [-0.05, 0.48]
Week 60	110	15.35 (14.36)	26.31 11.13 (1.55)	103	13.38 (13.51)	22.55 9.49 (1.58)	1.64 [-2.71, 5.99], 0.459	0.10 [-0.17, 0.37]
Week 72	108	15.19 (13.66)	25.41 11.05 (1.56)	93	13.38 (13.16)	23.89 10.50 (1.63)	0.55 [-3.89, 4.98], 0.809	0.03 [-0.24, 0.31]
Week 84	109	14.88 (13.54)	25.69 11.23 (1.55)	86	13.95 (13.55)	21.71 9.55 (1.67)	1.68 [-2.80, 6.16], 0.463	0.11 [-0.18, 0.39]
Week 96	98	14.78 (13.50)	28.06 13.68 (1.60)	76	14.62 (13.48)	20.69 8.78 (1.74)	4.91 [0.26, 9.55], 0.039	0.31 [0.01, 0.62]
Week 108	82	15.31 (13.48)	28.39 13.01 (1.70)	62	13.58 (13.60)	22.49 9.85 (1.87)	3.16 [-1.80, 8.12], 0.212	0.21 [-0.12, 0.54]
Week 120	76	14.18 (15.25)	27.56 13.44 (1.74)	58	12.84 (13.46)	25.29 12.52 (1.92)	0.92 [-4.17, 6.00], 0.724	0.06 [-0.28, 0.40]
Week 132	64	16.16 (15.12)	25.35 9.96 (1.85)	47	14.18 (13.25)	25.53 11.32 (2.07)	-1.36 [-6.81, 4.09], 0.625	-0.09 [-0.47, 0.28]
Week 144	50	16.34 (16.23)	30.67 14.01 (2.02)	42	12.17 (13.17)	22.49 12.09 (2.18)	1.91 [-3.93, 7.76], 0.521	0.13 [-0.28, 0.54]
Week 156	46	16.08 (16.51)	27.66 11.83 (2.09)	34	10.78 (12.97)	17.65 8.53 (2.38)	3.30 [-2.93, 9.54], 0.299	0.23 [-0.21, 0.68]
Week 168	49	16.22 (16.22)	27.78 11.60 (2.04)	33	9.76 (12.35) 18.86	9.30 (2.43) (17.45)	2.30 [-3.96, 8.56], 0.471	0.16 [-0.28, 0.60]
Week 180	40	15.00 (16.79)	28.89 14.19 (2.20)	20	8.33 (10.74) 18.89	10.82 (16.95) (3.03)	3.37 [-3.97, 10.71], 0.368	0.24 [-0.30, 0.78]
Week 192	24	13.43 (12.25)	27.78 13.25 (2.73)	14	9.52 (13.68) 19.05	9.23 (3.56) (16.55)	4.03 [-4.67, 12.72], 0.364	0.30 [-0.36, 0.96]
Week 204	17	12.35 (11.36)	25.49 13.62 (3.28)	10	8.08 (10.05) 21.11	6.62 (4.27) (16.10)	7.00 [-3.08, 17.08], 0.174	0.53 [-0.27, 1.32]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:41

TABLE 5.3.7.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	22.22 (18.69)	NE (NE) 12.10 (2.00)	40	22.78 (18.65)	NE (NE) 5.44 (2.30)	6.66 [0.60, 12.71], 0.031	0.47 [0.03, 0.91]
Day 29	40	21.67 (18.82)	30.56 8.55 (2.81)	37	22.22 (18.98)	24.02 3.05 (2.92)	5.50 [-2.48, 13.47], 0.176	0.31 [-0.14, 0.75]
Week 12	40	21.94 (19.08)	31.39 9.33 (2.81)	38	23.10 (18.70)	26.61 3.67 (2.89)	5.66 [-2.27, 13.60], 0.161	0.31 [-0.13, 0.76]
Week 24	41	21.95 (18.84)	31.30 9.80 (2.79)	37	21.35 (17.59)	27.33 5.17 (2.92)	4.64 [-3.31, 12.58], 0.252	0.26 [-0.19, 0.70]
Week 36	42	22.22 (18.69)	33.86 11.82 (2.77)	31	20.79 (15.65)	26.88 5.31 (3.11)	6.51 [-1.69, 14.70], 0.119	0.36 [-0.10, 0.83]
Week 48	37	21.93 (19.42)	28.83 6.92 (2.88)	27	20.16 (15.72)	29.42 8.58 (3.26)	-1.66 [-10.23, 6.91], 0.703	-0.09 [-0.59, 0.40]
Week 60	35	21.91 (16.90)	33.65 12.25 (2.94)	29	20.69 (15.06)	24.71 4.39 (3.19)	7.86 [-0.67, 16.38], 0.071	0.45 [-0.05, 0.95]
Week 72	38	22.22 (18.81)	33.77 11.52 (2.86)	26	19.66 (13.45)	26.50 5.91 (3.32)	5.61 [-3.01, 14.23], 0.202	0.32 [-0.18, 0.82]
Week 84	36	21.60 (19.14)	34.88 14.14 (2.91)	21	20.63 (13.74)	32.01 10.05 (3.58)	4.08 [-4.98, 13.15], 0.376	0.24 [-0.30, 0.78]
Week 96	36	21.92 (19.33)	34.41 13.62 (2.91)	20	19.44 (13.90)	23.33 3.27 (3.65)	10.35 [1.19, 19.52], 0.027	0.61 [0.05, 1.17]
Week 108	32	20.88 (20.37)	34.38 12.86 (3.02)	17	19.61 (14.45)	31.37 10.52 (3.88)	2.33 [-7.33, 12.00], 0.635	0.14 [-0.45, 0.73]
Week 120	28	26.59 (19.68)	34.52 9.54 (3.22)	14	20.63 (13.68)	25.40 5.77 (4.18)	3.77 [-6.62, 14.17], 0.476	0.23 [-0.41, 0.87]
Week 132	19	24.56 (17.60)	40.35 17.74 (3.68)	6	22.22 (12.17)	31.48 7.91 (6.01)	9.83 [-3.98, 23.65], 0.163	0.63 [-0.30, 1.57]
Week 144	17	25.49 (18.33)	37.25 14.38 (3.86)	6	24.07 (14.77)	27.78 8.75 (6.02)	5.63 [-8.34, 19.59], 0.429	0.36 [-0.58, 1.30]
Week 156	11	18.18 (15.13)	34.34 16.69 (4.66)	2	33.33 (0.00)	38.89 (7.86) 1.61 (10.52)	15.08 [-8.08, 38.25], 0.202	0.91 [-0.63, 2.46]
Week 168	9	20.99 (17.07)	27.16 (9.80) 12.29 (4.96)	5	20.00 (12.17)	15.56 -2.39 (12.67) (6.54)	14.68 [-1.42, 30.77], 0.074	0.93 [-0.21, 2.08]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:41

TABLE 5.3.7.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	19.35 (20.48)	NE (NE) 13.89 (2.35)	43	16.54 (14.62)	NE (NE) 11.96 (2.04)	1.93 [-4.28, 8.14], 0.537	0.14 [-0.32, 0.60]
Day 29	30	19.63 (20.77)	24.81 (19.51) 5.97 (3.23)	40	16.67 (14.67)	21.39 (21.56) 4.53 (2.76)	1.43 [-6.94, 9.81], 0.736	0.08 [-0.39, 0.55]
Week 12	29	20.31 (20.80)	33.72 (23.28) 13.36 (3.27)	41	16.93 (14.57)	25.75 (22.69) 8.19 (2.74)	5.16 [-3.24, 13.56], 0.227	0.29 [-0.19, 0.77]
Week 24	27	19.34 (19.14)	32.92 (20.09) 14.29 (3.34)	43	16.54 (14.62)	25.84 (17.44) 9.22 (2.70)	5.07 [-3.39, 13.54], 0.239	0.29 [-0.20, 0.77]
Week 36	28	18.25 (19.41)	32.14 (22.09) 14.42 (3.29)	40	16.11 (14.88)	25.83 (19.39) 10.14 (2.77)	4.28 [-4.20, 12.76], 0.321	0.24 [-0.24, 0.73]
Week 48	26	14.10 (14.59)	30.34 (22.35) 14.91 (3.39)	39	15.38 (14.33)	28.35 (19.86) 12.68 (2.79)	2.23 [-6.40, 10.85], 0.611	0.13 [-0.37, 0.62]
Week 60	23	13.53 (14.59)	27.54 (24.82) 14.28 (3.53)	36	16.05 (14.41)	27.62 (21.72) 12.21 (2.86)	2.08 [-6.85, 11.01], 0.647	0.12 [-0.40, 0.64]
Week 72	25	13.33 (14.34)	26.00 (19.29) 10.85 (3.45)	32	16.67 (14.39)	29.86 (20.24) 13.39 (2.97)	-2.54 [-11.50, 6.42], 0.577	-0.15 [-0.67, 0.38]
Week 84	26	13.25 (14.06)	29.49 (21.07) 14.42 (3.41)	25	16.89 (15.09)	27.11 (22.92) 13.38 (3.23)	1.04 [-8.20, 10.29], 0.824	0.06 [-0.49, 0.61]
Week 96	24	13.89 (14.38)	29.63 (22.38) 14.87 (3.48)	25	19.11 (14.53)	24.00 (15.93) 8.75 (3.25)	6.12 [-3.30, 15.54], 0.202	0.36 [-0.21, 0.92]
Week 108	22	14.65 (14.30)	30.81 (22.47) 14.29 (3.57)	21	19.58 (14.87)	31.75 (19.34) 13.59 (3.46)	0.70 [-9.13, 10.53], 0.889	0.04 [-0.56, 0.64]
Week 120	19	15.20 (18.96)	31.87 (26.57) 16.25 (3.74)	16	20.83 (15.65)	38.19 (16.21) 17.79 (3.85)	-1.55 [-12.14, 9.05], 0.774	-0.09 [-0.76, 0.57]
Week 132	16	14.58 (18.91)	30.56 (13.15) 14.52 (3.98)	14	19.05 (14.07)	38.89 (23.37) 18.18 (4.03)	-3.66 [-14.84, 7.52], 0.520	-0.23 [-0.95, 0.49]
Week 144	14	15.87 (19.84)	34.52 (20.46) 18.16 (4.17)	10	26.67 (14.05)	42.22 (24.46) 13.43 (4.89)	4.73 [-7.97, 17.43], 0.465	0.29 [-0.52, 1.11]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:41

TABLE 5.3.7.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Fatigue - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	17.28 (15.20)	NE (NE) / 11.22 (2.24)	22	12.63 (15.45)	NE (NE) / 5.72 (2.53)	5.50 [-1.33, 12.32], 0.112	0.45 [-0.12, 1.02]
Day 29	26	17.09 (15.47)	23.08 (22.21) / 6.10 (2.98)	21	13.23 (15.56)	20.11 (25.73) / 6.60 (3.30)	-0.50 [-9.33, 8.33], 0.911	-0.03 [-0.61, 0.54]
Week 12	25	17.33 (15.07)	26.22 (21.73) / 8.85 (3.03)	21	13.23 (15.56)	18.25 (16.59) / 4.54 (3.30)	4.31 [-4.59, 13.20], 0.340	0.28 [-0.31, 0.86]
Week 24	25	16.89 (15.42)	26.67 (21.75) / 10.61 (3.03)	21	13.23 (15.56)	16.93 (18.13) / 3.62 (3.30)	6.99 [-1.90, 15.89], 0.122	0.45 [-0.14, 1.04]
Week 36	25	16.89 (15.42)	30.22 (20.16) / 14.21 (3.03)	17	15.03 (16.64)	20.26 (19.34) / 5.78 (3.53)	8.43 [-0.77, 17.62], 0.072	0.55 [-0.07, 1.18]
Week 48	21	14.81 (14.20)	24.60 (17.08) / 9.15 (3.18)	16	15.28 (16.67)	19.44 (15.97) / 5.79 (3.61)	3.37 [-6.14, 12.87], 0.486	0.23 [-0.43, 0.88]
Week 60	21	16.16 (15.23)	26.46 (16.28) / 11.47 (3.19)	16	15.28 (16.67)	17.36 (15.70) / 3.73 (3.61)	7.74 [-1.77, 17.25], 0.110	0.52 [-0.14, 1.18]
Week 72	21	15.34 (13.37)	23.02 (17.42) / 8.89 (3.19)	12	14.81 (13.68)	19.44 (17.16) / 5.82 (3.97)	3.07 [-6.98, 13.12], 0.548	0.21 [-0.50, 0.92]
Week 84	19	12.87 (11.27)	23.39 (15.22) / 12.13 (3.30)	13	13.68 (13.72)	21.37 (18.95) / 9.20 (3.87)	2.93 [-7.09, 12.95], 0.565	0.20 [-0.51, 0.91]
Week 96	20	12.22 (11.34)	22.78 (14.63) / 12.49 (3.26)	12	12.96 (14.08)	17.13 (12.86) / 6.04 (3.98)	6.45 [-3.67, 16.56], 0.210	0.44 [-0.28, 1.17]
Week 108	17	11.73 (11.73)	25.49 (15.60) / 14.33 (3.43)	9	9.88 (14.10)	10.49 (11.93) / 4.85 (4.48)	9.48 [-1.53, 20.49], 0.091	0.67 [-0.15, 1.50]
Week 120	14	13.49 (13.90)	20.63 (15.63) / 8.09 (3.64)	7	7.94 (12.36)	11.11 (14.34) / 4.06 (5.01)	4.03 [-8.08, 16.15], 0.513	0.29 [-0.62, 1.20]
Week 132	11	16.16 (13.48)	27.27 (14.37) / 11.00 (3.98)	5	11.11 (13.61)	15.56 (16.85) / 7.98 (5.61)	3.02 [-10.59, 16.63], 0.663	0.22 [-0.84, 1.28]
Week 144	7	15.87 (14.14)	34.92 (14.95) / 18.48 (4.73)	7	9.52 (11.88)	15.87 (14.14) / 6.32 (5.00)	12.16 [-1.52, 25.83], 0.081	0.87 [-0.22, 1.97]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:41

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	19.42 (16.83)	NE (NE) 11.85 (1.20)	106	17.61 (17.41)	NE (NE) 8.35 (1.31)	3.50 [0.01, 6.99], 0.050	0.26 [0.00, 0.53]
Day 29	108	19.06 (16.50)	24.85 6.29 (1.64)	98	17.40 (17.69)	20.86 3.90 (1.70)	2.39 [-2.25, 7.02], 0.312	0.14 [-0.13, 0.41]
Week 12	109	19.19 (16.96)	29.87 11.25 (1.63)	99	17.73 (17.67)	24.52 6.91 (1.70)	4.34 [-0.27, 8.96], 0.065	0.25 [-0.02, 0.53]
Week 24	109	19.27 (17.08)	29.97 11.46 (1.63)	98	16.61 (16.90)	24.04 7.12 (1.71)	4.34 [-0.29, 8.98], 0.066	0.25 [-0.02, 0.53]
Week 36	106	18.66 (16.34)	29.51 11.87 (1.65)	91	16.24 (16.34)	23.93 7.53 (1.75)	4.34 [-0.37, 9.05], 0.071	0.26 [-0.02, 0.54]
Week 48	98	18.22 (16.60)	27.21 10.44 (1.68)	84	14.68 (13.71)	22.22 7.43 (1.80)	3.00 [-1.84, 7.85], 0.224	0.18 [-0.11, 0.47]
Week 60	101	17.93 (15.39)	28.55 10.95 (1.67)	80	14.44 (13.63)	22.08 7.60 (1.83)	3.35 [-1.53, 8.22], 0.178	0.20 [-0.09, 0.49]
Week 72	100	18.26 (15.99)	28.94 11.81 (1.67)	75	13.93 (13.06)	22.96 8.61 (1.87)	3.19 [-1.75, 8.14], 0.205	0.19 [-0.11, 0.49]
Week 84	100	18.11 (16.16)	28.44 11.55 (1.67)	69	14.98 (13.45)	22.95 8.18 (1.92)	3.37 [-1.64, 8.37], 0.187	0.21 [-0.10, 0.51]
Week 96	90	18.40 (16.42)	31.36 13.79 (1.73)	59	14.69 (13.12)	20.90 7.77 (2.03)	6.02 [0.79, 11.25], 0.024	0.38 [0.04, 0.71]
Week 108	75	18.81 (16.94)	30.89 12.79 (1.84)	49	13.78 (13.20)	23.81 9.22 (2.17)	3.58 [-2.03, 9.18], 0.211	0.23 [-0.13, 0.59]
Week 120	71	18.94 (17.56)	30.52 12.26 (1.87)	49	13.15 (12.76)	23.13 10.41 (2.18)	1.84 [-3.82, 7.51], 0.523	0.12 [-0.25, 0.48]
Week 132	56	19.35 (15.65)	28.57 10.64 (2.04)	34	14.05 (12.92)	22.55 8.70 (2.49)	1.95 [-4.41, 8.30], 0.548	0.13 [-0.30, 0.56]
Week 144	46	19.86 (16.86)	31.28 12.40 (2.20)	31	10.39 (11.81)	18.64 11.20 (2.65)	1.20 [-5.65, 8.05], 0.731	0.08 [-0.38, 0.53]
Week 156	42	16.54 (14.62)	27.78 11.58 (2.25)	25	9.78 (12.55)	16.44 8.55 (2.92)	3.03 [-4.19, 10.25], 0.411	0.21 [-0.29, 0.70]
Week 168	44	17.28 (14.71)	27.65 11.36 (2.22)	28	9.13 (11.73)	17.06 9.17 (2.81)	2.18 [-4.88, 9.24], 0.545	0.14 [-0.33, 0.62]
Week 180	34	14.05 (13.76)	30.39 15.15 (2.48)	17	6.54 (8.84)	18.95 12.18 (3.64)	2.97 [-5.40, 11.35], 0.486	0.20 [-0.38, 0.79]
Week 192	23	14.98 (12.80)	31.40 13.91 (2.90)	14	9.52 (13.68)	18.25 8.48 (3.80)	5.43 [-3.81, 14.66], 0.249	0.38 [-0.29, 1.05]
Week 204	17	14.20 (11.93)	29.41 13.73 (3.39)	9	7.78 (10.54)	23.46 7.25 (4.81)	6.48 [-4.50, 17.47], 0.247	0.46 [-0.36, 1.28]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:42

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 (Low Volume)

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	148	62 (41.9%)	86 (58.1%)	25.30 (1.58)	40.84 [13.93; NE]	1.27 [0.87; 1.85]	0.2144	0.8733
Conventional NSAA + ADT	148	49 (33.1%)	99 (66.9%)	21.82 (1.07)	NE [27.76; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	20 (42.6%)	27 (57.4%)	18.17 (1.76)	NE [11.01; NE]	1.46 [0.71; 3.00]	0.3007	0.8733
Conventional NSAA + ADT	47	13 (27.7%)	34 (72.3%)	27.90 (2.72)	38.74 [25.03; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	13 (36.1%)	23 (63.9%)	24.01 (2.84)	35.94 [8.44; NE]	0.97 [0.47; 1.99]	0.9366	0.7333
Conventional NSAA + ADT	50	18 (36.0%)	32 (64.0%)	25.99 (2.46)	30.55 [18.30; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	21.38 (3.67)	13.90 [5.52; NE]	1.33 [0.58; 3.06]	0.5042	0.7333
Conventional NSAA + ADT	24	9 (37.5%)	15 (62.5%)	18.76 (2.68)	27.73 [4.07; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	54 (41.5%)	76 (58.5%)	25.62 (1.65)	41.46 [16.59; NE]	1.38 [0.90; 2.12]	0.1362	0.7333
Conventional NSAA + ADT	121	35 (28.9%)	86 (71.1%)	18.99 (0.97)	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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:42

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	2.29 (6.78)	NE (NE)	2.13 (0.53)	131	2.42 (7.77)	NE (NE)	0.99 (0.55)	1.14 [-0.36, 2.64], 0.136	0.18 [-0.06, 0.43]
Day 29	125	2.13 (6.69)	4.27 (9.44)	2.37 (0.73)	122	2.60 (8.02)	4.23 (10.40)	1.73 (0.74)	0.64 [-1.39, 2.68], 0.534	0.08 [-0.17, 0.33]
Week 12	123	2.02 (6.23)	4.47 (10.90)	2.48 (0.73)	123	2.55 (7.96)	4.34 (11.85)	1.78 (0.73)	0.70 [-1.34, 2.74], 0.500	0.09 [-0.16, 0.34]
Week 24	120	2.08 (6.32)	4.58 (9.65)	2.36 (0.74)	125	2.27 (7.73)	2.93 (9.00)	0.79 (0.73)	1.57 [-0.47, 3.61], 0.131	0.19 [-0.06, 0.44]
Week 36	117	1.57 (5.35)	5.41 (9.99)	3.44 (0.75)	117	2.56 (8.08)	2.99 (7.77)	0.99 (0.75)	2.44 [0.37, 4.52], 0.021	0.30 [0.04, 0.56]
Week 48	109	1.22 (4.37)	3.82 (8.68)	2.22 (0.77)	112	2.68 (8.24)	3.13 (8.23)	1.04 (0.76)	1.18 [-0.94, 3.30], 0.277	0.15 [-0.12, 0.41]
Week 60	110	1.36 (5.11)	4.70 (9.87)	3.16 (0.76)	103	2.91 (8.55)	3.07 (11.37)	0.67 (0.78)	2.49 [0.34, 4.64], 0.023	0.31 [0.04, 0.58]
Week 72	109	1.53 (5.34)	3.52 (8.81)	1.91 (0.76)	93	2.69 (8.26)	3.23 (7.87)	1.20 (0.81)	0.71 [-1.48, 2.90], 0.525	0.09 [-0.19, 0.37]
Week 84	109	1.38 (5.14)	4.28 (8.61)	2.83 (0.77)	86	1.94 (6.96)	1.36 (5.25)	0.19 (0.83)	2.65 [0.43, 4.86], 0.019	0.34 [0.05, 0.62]
Week 96	99	1.50 (5.35)	3.03 (7.29)	1.64 (0.79)	76	2.41 (8.03)	1.75 (5.15)	0.30 (0.87)	1.34 [-0.96, 3.65], 0.252	0.17 [-0.13, 0.47]
Week 108	82	1.42 (4.69)	4.27 (9.73)	2.71 (0.84)	62	2.12 (6.34)	2.42 (6.64)	0.72 (0.94)	1.98 [-0.49, 4.45], 0.116	0.26 [-0.07, 0.59]
Week 120	76	0.88 (3.75)	2.63 (7.72)	1.37 (0.87)	58	1.72 (5.12)	3.45 (6.81)	1.49 (0.96)	-0.12 [-2.66, 2.42], 0.926	-0.02 [-0.36, 0.33]
Week 132	65	1.77 (5.94)	1.79 (5.98)	0.85 (0.92)	47	1.42 (4.70)	4.26 (8.13)	2.13 (1.04)	-1.28 [-4.00, 1.44], 0.356	-0.18 [-0.55, 0.20]
Week 144	51	1.96 (6.37)	3.27 (11.56)	2.15 (1.00)	42	1.19 (4.34)	3.17 (7.58)	1.82 (1.09)	0.33 [-2.59, 3.24], 0.827	0.05 [-0.36, 0.45]
Week 156	47	1.42 (4.70)	2.13 (6.61)	1.60 (1.04)	34	1.47 (4.80)	1.47 (4.80)	-0.04 (1.19)	1.64 [-1.45, 4.74], 0.298	0.23 [-0.21, 0.67]
Week 168	49	2.00 (6.42)	2.04 (5.52)	1.31 (1.02)	33	1.52 (4.87)	3.03 (7.74)	0.82 (1.21)	0.49 [-2.61, 3.59], 0.756	0.07 [-0.37, 0.51]
Week 180	40	2.50 (7.11)	3.75 (8.00)	2.79 (1.11)	20	0.00 (0.00)	2.50 (6.11)	0.91 (1.52)	1.89 [-1.83, 5.61], 0.319	0.27 [-0.27, 0.81]
Week 192	24	3.47 (8.48)	2.78 (6.34)	1.35 (1.39)	14	1.19 (4.45)	3.57 (7.10)	0.28 (1.77)	1.07 [-3.36, 5.50], 0.635	0.16 [-0.50, 0.82]
Week 204	18	2.78 (6.39)	2.78 (6.39)	1.80 (1.58)	10	0.00 (0.00)	3.33 (7.03)	1.04 (2.11)	0.76 [-4.48, 5.99], 0.776	0.11 [-0.66, 0.88]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:43

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	1.19 (4.34)	NE (NE) / 1.26 (0.63)	40	3.75 (12.22)	NE (NE) / 1.01 (0.81)	0.26 [-1.79, 2.30], 0.805	0.05 [-0.38, 0.49]
Day 29	40	1.25 (4.45)	2.92 (6.41) / 1.70 (1.18)	37	3.51 (12.35)	3.15 (9.49) / 0.72 (1.23)	0.98 [-2.36, 4.33], 0.565	0.13 [-0.32, 0.58]
Week 12	40	0.83 (3.68)	2.08 (6.74) / 0.86 (1.18)	38	3.95 (12.52)	4.82 (10.18) / 2.28 (1.23)	-1.41 [-4.77, 1.94], 0.409	-0.18 [-0.63, 0.26]
Week 24	41	1.22 (4.39)	3.25 (7.66) / 1.65 (1.16)	38	3.07 (11.53)	3.51 (8.80) / 1.89 (1.22)	-0.23 [-3.55, 3.08], 0.889	-0.03 [-0.47, 0.41]
Week 36	42	1.19 (4.34)	4.37 (16.07) / 2.86 (1.15)	31	1.61 (5.01)	1.61 (5.01) / 0.24 (1.33)	2.62 [-0.84, 6.07], 0.137	0.35 [-0.12, 0.82]
Week 48	37	0.88 (3.77)	3.60 (9.73) / 1.99 (1.22)	27	1.85 (5.34)	0.00 (0.00) / -0.87 (1.41)	2.86 [-0.82, 6.54], 0.128	0.38 [-0.12, 0.88]
Week 60	35	1.39 (4.67)	2.86 (6.37) / 1.61 (1.25)	29	1.72 (5.17)	0.57 (3.09) / -0.47 (1.37)	2.08 [-1.56, 5.72], 0.263	0.28 [-0.22, 0.77]
Week 72	38	1.32 (4.55)	2.19 (5.71) / 0.58 (1.20)	26	1.28 (4.53)	0.00 (0.00) / -1.01 (1.44)	1.60 [-2.09, 5.28], 0.395	0.21 [-0.29, 0.71]
Week 84	36	1.39 (4.67)	2.78 (8.45) / 1.24 (1.23)	21	1.59 (5.01)	2.38 (5.98) / 1.18 (1.59)	0.06 [-3.88, 4.01], 0.975	0.01 [-0.53, 0.55]
Week 96	36	1.35 (4.61)	4.17 (8.33) / 2.84 (1.23)	20	1.67 (5.13)	3.33 (8.72) / 2.10 (1.62)	0.74 [-3.27, 4.74], 0.718	0.10 [-0.45, 0.65]
Week 108	33	1.01 (4.04)	2.53 (6.07) / 1.23 (1.29)	17	1.96 (5.54)	1.96 (8.08) / 0.12 (1.75)	1.11 [-3.16, 5.39], 0.610	0.15 [-0.44, 0.74]
Week 120	28	1.19 (4.37)	2.38 (5.94) / 0.79 (1.38)	14	1.19 (4.45)	1.19 (4.45) / -0.33 (1.92)	1.12 [-3.51, 5.75], 0.635	0.15 [-0.49, 0.79]
Week 132	19	0.88 (3.82)	1.75 (5.26) / 0.39 (1.67)	6	0.00 (0.00)	0.00 (0.00) / -0.13 (2.95)	0.53 [-6.01, 7.06], 0.874	0.07 [-0.85, 0.99]
Week 144	17	1.96 (5.54)	1.96 (5.54) / -0.13 (1.74)	6	0.00 (0.00)	0.00 (0.00) / -1.44 (2.91)	1.31 [-5.38, 8.00], 0.701	0.18 [-0.76, 1.11]
Week 156	11	1.52 (5.03)	3.03 (6.74) / 1.29 (2.13)	2	0.00 (0.00)	0.00 (0.00) / 0.63 (4.94)	0.67 [-9.89, 11.22], 0.901	0.09 [-1.42, 1.60]
Week 168	9	1.85 (5.56)	1.85 (5.56) / 0.06 (2.35)	5	0.00 (0.00)	10.00 (14.91) / 10.26 (3.21)	-10.19 [-18.05, -2.34], 0.011	-1.33 [-2.53, -0.13]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:43

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	1.08 (4.16)	NE (NE)	0.95 (1.02)	43	1.94 (7.46)	NE (NE)	1.61 (0.88)	-0.66 [-3.35, 2.03], 0.624	-0.11 [-0.57, 0.35]
Day 29	30	1.11 (4.23)	2.22 (5.76)	1.03 (1.40)	40	2.08 (7.72)	3.75 (11.63)	1.80 (1.21)	-0.77 [-4.42, 2.88], 0.678	-0.10 [-0.57, 0.37]
Week 12	29	1.15 (4.30)	2.87 (8.99)	1.78 (1.42)	41	1.98 (7.55)	4.47 (14.92)	2.19 (1.20)	-0.41 [-4.07, 3.25], 0.825	-0.05 [-0.53, 0.42]
Week 24	27	1.23 (4.45)	2.47 (6.03)	1.16 (1.45)	43	1.94 (7.46)	2.71 (10.87)	0.89 (1.18)	0.27 [-3.42, 3.95], 0.887	0.03 [-0.45, 0.52]
Week 36	28	1.19 (4.37)	4.17 (8.64)	2.77 (1.43)	40	2.08 (7.72)	1.67 (6.32)	0.20 (1.21)	2.57 [-1.13, 6.27], 0.172	0.33 [-0.15, 0.82]
Week 48	26	0.64 (3.27)	1.92 (5.43)	0.40 (1.47)	39	2.14 (7.82)	2.56 (9.00)	0.91 (1.22)	-0.51 [-4.29, 3.27], 0.791	-0.07 [-0.56, 0.43]
Week 60	23	0.72 (3.48)	3.62 (7.03)	3.00 (1.53)	36	2.31 (8.12)	3.24 (16.82)	0.93 (1.25)	2.07 [-1.84, 5.98], 0.297	0.27 [-0.25, 0.80]
Week 72	25	0.67 (3.33)	2.00 (5.53)	0.74 (1.49)	32	2.60 (8.58)	2.60 (7.46)	0.71 (1.31)	0.04 [-3.88, 3.96], 0.985	0.00 [-0.52, 0.53]
Week 84	26	0.64 (3.27)	2.56 (6.13)	1.75 (1.50)	25	0.00 (0.00)	1.33 (4.61)	1.54 (1.50)	0.22 [-3.82, 4.26], 0.916	0.03 [-0.52, 0.58]
Week 96	24	0.69 (3.40)	2.08 (5.63)	1.14 (1.51)	25	1.33 (6.67)	2.00 (7.33)	1.60 (1.41)	-0.46 [-4.54, 3.61], 0.824	-0.06 [-0.62, 0.50]
Week 108	22	0.76 (3.55)	1.52 (4.90)	0.62 (1.56)	21	1.59 (7.27)	0.79 (3.64)	0.42 (1.51)	0.20 [-4.06, 4.46], 0.927	0.03 [-0.57, 0.63]
Week 120	19	0.88 (3.82)	1.75 (7.65)	0.64 (1.64)	16	1.04 (4.17)	2.08 (5.69)	1.67 (1.67)	-1.04 [-5.62, 3.55], 0.657	-0.15 [-0.81, 0.52]
Week 132	16	1.04 (4.17)	0.00 (0.00)	-1.20 (1.74)	14	1.19 (4.45)	5.95 (10.56)	5.73 (1.76)	-6.93 [-11.78, -2.07], 0.005	-1.00 [-1.76, -0.24]
Week 144	14	1.19 (4.45)	0.00 (0.00)	-1.50 (1.82)	10	1.67 (5.27)	3.33 (7.03)	2.36 (2.02)	-3.87 [-9.21, 1.48], 0.156	-0.57 [-1.39, 0.26]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:43

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	1.23 (4.45)	NE (NE)	NE (NE)	22	1.52 (4.90)	NE (NE)	NE (NE)	3.63 [0.61, 6.65], 0.019	0.67 [0.09, 1.24]
Day 29	26	1.28 (4.53)	4.49 (7.54)	3.52 (1.48)	21	1.59 (5.01)	4.76 (11.95)	3.50 (1.66)	0.02 [-4.35, 4.39], 0.994	0.00 [-0.57, 0.58]
Week 12	25	0.67 (3.33)	3.33 (6.80)	2.48 (1.51)	21	1.59 (5.01)	2.38 (5.98)	1.08 (1.66)	1.41 [-3.02, 5.83], 0.532	0.18 [-0.40, 0.76]
Week 24	25	0.67 (3.33)	4.67 (9.03)	3.89 (1.51)	21	1.59 (5.01)	1.59 (5.01)	0.22 (1.66)	3.67 [-0.76, 8.10], 0.104	0.47 [-0.12, 1.06]
Week 36	25	0.67 (3.33)	3.33 (6.80)	2.50 (1.51)	17	1.96 (5.54)	0.98 (4.04)	-0.45 (1.81)	2.95 [-1.71, 7.61], 0.213	0.38 [-0.24, 1.00]
Week 48	21	0.79 (3.64)	2.38 (5.98)	1.58 (1.61)	16	2.08 (5.69)	0.00 (0.00)	-1.15 (1.86)	2.74 [-2.12, 7.59], 0.268	0.36 [-0.30, 1.01]
Week 60	21	0.76 (3.55)	6.35 (9.83)	5.81 (1.61)	16	2.08 (5.69)	2.08 (5.69)	-0.17 (1.86)	5.99 [1.13, 10.84], 0.016	0.78 [0.11, 1.46]
Week 72	21	0.79 (3.64)	3.17 (8.53)	2.51 (1.61)	12	0.00 (0.00)	1.39 (4.81)	0.72 (2.09)	1.79 [-3.40, 6.98], 0.498	0.24 [-0.47, 0.95]
Week 84	19	0.88 (3.82)	5.26 (9.71)	4.71 (1.68)	13	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-0.71 (2.03)	5.42 [0.24, 10.60], 0.040	0.72 [-0.01, 1.45]
Week 96	20	0.83 (3.73)	3.33 (6.84)	2.97 (1.64)	12	0.00 (0.00)	1.39 (4.81)	0.69 (2.09)	2.28 [-2.96, 7.51], 0.392	0.30 [-0.42, 1.02]
Week 108	18	0.93 (3.93)	6.48 (14.16)	5.88 (1.71)	9	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-2.03 (2.35)	7.91 [2.19, 13.63], 0.007	1.07 [0.22, 1.92]
Week 120	14	0.00 (0.00)	7.14 (12.60)	NE (NE)	7	0.00 (0.00)	2.38 (6.30)	NE (NE)	5.20 [-1.11, 11.51], 0.106	0.72 [-0.21, 1.65]
Week 132	11	0.00 (0.00)	1.52 (5.03)	NE (NE)	5	0.00 (0.00)	3.33 (7.45)	NE (NE)	0.67 [-6.53, 7.86], 0.855	0.09 [-0.96, 1.15]
Week 144	7	0.00 (0.00)	7.14 (13.11)	NE (NE)	7	0.00 (0.00)	2.38 (6.30)	NE (NE)	7.13 [-0.00, 14.26], 0.050	0.98 [-0.13, 2.09]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:44

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Conventional NSAA + ADT (n=199)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	2.46 (7.07)	NE (NE)	1.77 (0.54)	106	3.30 (10.14)	NE (NE)	0.86 (0.60)	0.91 [-0.69, 2.51], 0.264	0.15 [-0.11, 0.41]
Day 29	109	2.29 (6.98)	4.28 (9.73)	2.29 (0.78)	98	3.37 (10.37)	3.91 (9.21)	0.94 (0.82)	1.35 [-0.88, 3.58], 0.236	0.16 [-0.11, 0.44]
Week 12	109	2.12 (6.43)	4.28 (10.97)	2.21 (0.78)	99	3.54 (10.45)	4.88 (10.71)	1.88 (0.82)	0.33 [-1.91, 2.56], 0.775	0.04 [-0.23, 0.31]
Week 24	109	2.29 (6.60)	4.59 (9.85)	2.20 (0.78)	99	2.86 (9.83)	3.54 (8.67)	1.19 (0.82)	1.02 [-1.21, 3.24], 0.371	0.12 [-0.15, 0.40]
Week 36	106	1.73 (5.60)	5.82 (13.42)	3.74 (0.79)	91	2.56 (7.83)	3.48 (8.06)	1.40 (0.85)	2.34 [0.07, 4.62], 0.043	0.29 [0.01, 0.57]
Week 48	99	1.33 (4.54)	4.55 (10.05)	2.81 (0.81)	84	2.78 (8.11)	2.98 (7.39)	1.06 (0.87)	1.74 [-0.60, 4.09], 0.144	0.22 [-0.08, 0.51]
Week 60	101	1.65 (5.53)	3.96 (9.47)	2.20 (0.80)	80	2.92 (8.29)	2.29 (6.36)	0.27 (0.89)	1.93 [-0.43, 4.28], 0.109	0.24 [-0.06, 0.53]
Week 72	101	1.82 (5.73)	3.47 (8.60)	1.61 (0.80)	75	2.67 (7.77)	2.67 (7.27)	0.91 (0.91)	0.70 [-1.68, 3.08], 0.564	0.09 [-0.21, 0.39]
Week 84	100	1.67 (5.56)	4.00 (8.90)	2.25 (0.81)	69	2.90 (8.06)	1.93 (6.09)	0.41 (0.94)	1.84 [-0.59, 4.27], 0.138	0.23 [-0.08, 0.54]
Week 96	91	1.79 (5.74)	3.66 (8.17)	2.05 (0.83)	59	3.11 (8.46)	2.26 (5.75)	0.41 (0.99)	1.64 [-0.90, 4.19], 0.206	0.21 [-0.12, 0.54]
Week 108	75	1.56 (4.88)	3.78 (8.02)	1.97 (0.89)	49	2.67 (6.17)	3.40 (8.32)	1.08 (1.06)	0.89 [-1.84, 3.62], 0.523	0.12 [-0.24, 0.48]
Week 120	71	1.17 (4.29)	1.88 (5.31)	0.46 (0.92)	49	2.04 (5.52)	3.40 (6.79)	1.09 (1.06)	-0.63 [-3.38, 2.13], 0.655	-0.08 [-0.45, 0.28]
Week 132	57	2.01 (6.30)	2.34 (6.64)	0.80 (0.99)	34	1.47 (4.80)	2.94 (6.45)	0.25 (1.23)	0.54 [-2.55, 3.64], 0.731	0.07 [-0.35, 0.50]
Week 144	47	2.48 (6.93)	3.19 (11.33)	1.34 (1.06)	31	1.08 (4.16)	2.69 (7.57)	1.19 (1.29)	0.15 [-3.13, 3.43], 0.929	0.02 [-0.43, 0.47]
Week 156	43	1.55 (4.90)	1.94 (5.41)	0.76 (1.11)	25	1.33 (4.61)	1.33 (4.61)	0.00 (1.41)	0.75 [-2.75, 4.25], 0.673	0.10 [-0.39, 0.60]
Week 168	44	2.22 (6.74)	2.27 (5.79)	0.91 (1.09)	28	1.19 (4.37)	2.98 (7.93)	0.86 (1.34)	0.06 [-3.34, 3.45], 0.974	0.01 [-0.47, 0.48]
Week 180	34	2.45 (7.26)	3.43 (7.98)	1.70 (1.22)	17	0.00 (0.00)	2.94 (6.55)	1.20 (1.70)	0.51 [-3.60, 4.62], 0.808	0.07 [-0.51, 0.65]
Week 192	23	3.62 (8.64)	2.90 (6.46)	0.54 (1.46)	14	1.19 (4.45)	3.57 (7.10)	0.23 (1.82)	0.30 [-4.30, 4.90], 0.897	0.04 [-0.62, 0.71]
Week 204	18	2.78 (6.39)	3.70 (7.13)	1.97 (1.61)	9	0.00 (0.00)	3.70 (7.35)	1.05 (2.29)	0.92 [-4.63, 6.47], 0.745	0.13 [-0.67, 0.93]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:44

TABLE 5.3.9.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Pain (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	102 (68.9%)	46 (31.1%)	14.42 (1.24)	8.41 [5.59; 11.33]	1.15 [0.87; 1.52]	0.3380	0.4303
Conventional NSAA + ADT	148	94 (63.5%)	54 (36.5%)	16.75 (1.39)	11.07 [7.20; 16.62]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	27 (57.4%)	20 (42.6%)	12.61 (1.43)	13.95 [5.55; 22.57]	0.92 [0.53; 1.58]	0.7524	0.4303
Conventional NSAA + ADT	47	26 (55.3%)	21 (44.7%)	17.25 (2.49)	13.96 [5.62; 20.30]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	25 (69.4%)	11 (30.6%)	13.42 (2.07)	10.94 [2.99; 14.29]	0.95 [0.56; 1.59]	0.8393	0.2310
Conventional NSAA + ADT	50	36 (72.0%)	14 (28.0%)	14.35 (1.93)	8.38 [5.62; 19.45]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	20 (69.0%)	9 (31.0%)	11.73 (2.12)	8.05 [2.99; 17.54]	1.92 [0.89; 4.12]	0.0906	0.2310
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	15.62 (1.96)	22.08 [5.45; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	84 (64.6%)	46 (35.4%)	15.98 (1.42)	10.84 [5.55; 13.86]	1.03 [0.75; 1.41]	0.8597	0.2310
Conventional NSAA + ADT	121	74 (61.2%)	47 (38.8%)	16.22 (1.48)	11.04 [8.21; 14.06]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:44

TABLE 5.3.9.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	131	13.23 (20.12)	NE (NE) 4.12 (1.17)	131	11.70 (15.01)	NE (NE) 3.04 (1.22)	1.09 [-2.23, 4.40], 0.520	0.08 [-0.16, 0.32]
Day 29	125	13.33 (20.19)	12.27 (18.47) -0.27 (1.63)	122	11.20 (14.91)	12.43 (19.47) 0.78 (1.64)	-1.04 [-5.58, 3.49], 0.651	-0.06 [-0.31, 0.19]
Week 12	123	13.71 (20.50)	16.12 (21.23) 3.19 (1.64)	124	11.56 (15.05)	14.38 (21.60) 2.51 (1.63)	0.67 [-3.87, 5.22], 0.771	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 24	120	13.61 (20.50)	17.64 (22.79) 5.02 (1.65)	125	11.60 (15.15)	14.67 (20.15) 3.20 (1.63)	1.82 [-2.73, 6.38], 0.432	0.10 [-0.15, 0.35]
Week 36	117	12.54 (20.17)	13.82 (22.88) 2.22 (1.67)	117	12.39 (15.34)	14.96 (20.22) 3.82 (1.67)	-1.61 [-6.23, 3.02], 0.496	-0.09 [-0.35, 0.17]
Week 48	109	12.23 (19.33)	14.22 (21.97) 3.30 (1.71)	112	11.31 (15.37)	12.35 (18.00) 1.91 (1.69)	1.40 [-3.32, 6.11], 0.561	0.08 [-0.19, 0.34]
Week 60	110	12.27 (19.77)	13.94 (19.62) 3.13 (1.70)	103	11.65 (15.45)	12.30 (17.77) 1.81 (1.74)	1.31 [-3.46, 6.09], 0.590	0.07 [-0.20, 0.34]
Week 72	109	11.16 (18.98)	13.61 (21.42) 3.18 (1.71)	93	12.19 (15.37)	12.37 (19.95) 1.81 (1.80)	1.37 [-3.50, 6.25], 0.581	0.08 [-0.20, 0.35]
Week 84	109	10.24 (16.96)	11.16 (17.43) 1.83 (1.71)	86	12.02 (15.69)	14.34 (19.99) 4.95 (1.85)	-3.11 [-8.06, 1.84], 0.218	-0.18 [-0.46, 0.11]
Week 96	100	10.33 (17.69)	12.83 (20.08) 3.74 (1.76)	76	12.28 (15.24)	13.82 (19.51) 3.97 (1.94)	-0.23 [-5.37, 4.90], 0.929	-0.01 [-0.31, 0.28]
Week 108	82	9.55 (16.57)	12.40 (20.25) 2.73 (1.89)	63	12.17 (14.73)	15.08 (20.24) 4.85 (2.08)	-2.12 [-7.63, 3.39], 0.451	-0.13 [-0.45, 0.20]
Week 120	76	8.99 (16.87)	15.57 (24.39) 5.84 (1.94)	58	11.49 (15.04)	13.51 (16.94) 3.22 (2.15)	2.62 [-3.06, 8.30], 0.366	0.16 [-0.19, 0.50]
Week 132	66	10.86 (17.66)	14.65 (21.98) 4.01 (2.04)	47	11.35 (13.95)	15.25 (22.74) 4.44 (2.33)	-0.43 [-6.50, 5.64], 0.889	-0.03 [-0.40, 0.35]
Week 144	51	12.09 (20.02)	17.65 (23.19) 5.95 (2.25)	42	9.13 (12.86)	14.29 (20.02) 4.35 (2.45)	1.60 [-4.92, 8.13], 0.630	0.10 [-0.31, 0.51]
Week 156	47	10.28 (19.21)	15.96 (24.56) 5.28 (2.33)	34	10.78 (13.54)	12.25 (16.57) 3.37 (2.66)	1.91 [-5.02, 8.83], 0.590	0.12 [-0.32, 0.56]
Week 168	49	11.00 (19.52)	16.33 (22.95) 5.42 (2.29)	33	10.61 (13.06)	10.10 (16.10) 0.48 (2.70)	4.94 [-1.99, 11.87], 0.162	0.31 [-0.13, 0.76]
Week 180	40	10.00 (18.80)	17.50 (23.25) 7.16 (2.49)	20	10.00 (12.57)	10.00 (12.57) 1.74 (3.36)	5.42 [-2.77, 13.60], 0.194	0.35 [-0.19, 0.89]
Week 192	24	11.11 (21.80)	15.28 (21.38) 3.20 (3.09)	14	15.48 (13.81)	14.29 (14.41) 2.10 (3.98)	1.09 [-8.79, 10.98], 0.828	0.07 [-0.59, 0.73]
Week 204	18	12.04 (22.73)	20.37 (25.28) 9.28 (3.51)	11	16.67 (12.91)	21.21 (18.40) 5.36 (4.47)	3.92 [-7.21, 15.05], 0.490	0.26 [-0.50, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:45

TABLE 5.3.9.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	20.24 (25.38)	NE (NE) / -0.34 (2.48)	40	20.00 (21.75)	NE (NE) / -1.65 (2.87)	1.31 [-6.23, 8.86], 0.731	0.07 [-0.36, 0.51]
Day 29	40	18.33 (23.81)	13.33 (21.08) / -6.93 (3.60)	38	20.61 (22.07)	13.16 (17.40) / -6.98 (3.69)	0.06 [-10.08, 10.19], 0.991	0.00 [-0.44, 0.45]
Week 12	40	20.42 (25.73)	13.33 (20.04) / -6.57 (3.59)	38	20.61 (22.07)	17.54 (21.21) / -2.74 (3.69)	-3.83 [-13.96, 6.31], 0.458	-0.17 [-0.61, 0.28]
Week 24	41	20.73 (25.49)	16.26 (21.24) / -4.09 (3.56)	38	19.30 (20.70)	20.61 0.64 (24.64) / (3.69)	-4.73 [-14.83, 5.37], 0.357	-0.20 [-0.65, 0.24]
Week 36	42	20.24 (25.38)	18.25 (26.75) / -2.00 (3.54)	31	19.35 (21.98)	23.66 4.91 (22.68) / (3.98)	-6.91 [-17.38, 3.56], 0.195	-0.30 [-0.77, 0.16]
Week 48	38	21.05 (25.61)	17.98 (24.32) / -2.28 (3.66)	27	20.99 (22.92)	17.28 (19.33) / -0.42 (4.18)	-1.86 [-12.79, 9.06], 0.737	-0.08 [-0.58, 0.41]
Week 60	36	20.37 (24.27)	23.61 5.07 (26.84) / (3.72)	29	18.97 (22.59)	17.82 1.07 (26.33) / (4.08)	4.00 [-6.86, 14.86], 0.469	0.18 [-0.31, 0.67]
Week 72	38	21.93 (26.02)	20.61 (27.24) / -0.00 (3.66)	26	17.95 (21.56)	15.38 (27.46) / -0.76 (4.25)	0.75 [-10.29, 11.79], 0.893	0.03 [-0.47, 0.53]
Week 84	36	21.30 (26.01)	23.61 4.08 (29.38) / (3.72)	21	17.46 (20.05)	17.46 2.79 (24.42) / (4.61)	1.29 [-10.36, 12.94], 0.828	0.06 [-0.48, 0.60]
Week 96	37	19.37 (25.61)	19.82 0.56 (28.01) / (3.69)	20	16.67 (19.50)	10.83 (14.58) / -3.75 (4.70)	4.32 [-7.42, 16.05], 0.470	0.20 [-0.35, 0.74]
Week 108	33	19.19 (26.06)	22.22 3.09 (29.36) / (3.84)	17	19.61 (19.75)	15.69 (22.42) / -0.04 (4.99)	3.12 [-9.24, 15.49], 0.620	0.15 [-0.44, 0.73]
Week 120	28	23.81 (27.75)	17.86 (24.40) / -4.25 (4.08)	14	19.05 4.76 (20.52) / (10.19)	-9.05 (5.40)	4.80 [-8.51, 18.12], 0.479	0.23 [-0.42, 0.87]
Week 132	19	20.18 (25.20)	24.56 7.96 (30.62) / (4.70)	6	22.22 (25.09)	13.89 (16.39) / -3.59 (7.81)	11.55 [-6.36, 29.45], 0.206	0.57 [-0.36, 1.50]
Week 144	17	20.59 (26.04)	17.65 (19.07) / -1.10 (4.92)	6	22.22 8.33 (17.21) / (13.94)	-7.14 (7.82)	6.04 [-12.09, 24.16], 0.513	0.30 [-0.64, 1.23]
Week 156	11	25.76 (30.15)	16.67 (18.26) / -0.85 (5.99)	2	25.00 (11.79)	25.00 (11.79) / -0.06 (13.04)	-0.79 [-28.84, 27.26], 0.956	-0.04 [-1.55, 1.47]
Week 168	9	29.63 (30.93)	16.67 2.18 (22.05) / (6.70)	5	16.67 (11.79)	16.67 0.31 (16.67) / (8.52)	1.88 [-19.66, 23.41], 0.864	0.09 [-1.00, 1.18]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:45

TABLE 5.3.9.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	15.05 (21.24)	NE (NE) 5.16 (3.20)	43	13.95 (15.82)	NE (NE) 4.87 (2.76)	0.29 [-8.15, 8.73], 0.945	0.02 [-0.45, 0.48]
Day 29	30	15.56 (21.41)	10.56 (14.17) -5.04 (4.09)	40	13.75 (15.96)	13.75 (22.61) -0.74 (3.51)	-4.30 [-14.93, 6.34], 0.427	-0.19 [-0.66, 0.29]
Week 12	28	16.09 (21.59)	16.07 (23.78) -0.07 (4.16)	42	13.89 (16.01)	14.68 (23.34) -0.21 (3.47)	0.14 [-10.56, 10.84], 0.979	0.01 [-0.47, 0.48]
Week 24	27	15.43 (21.15)	20.99 (25.57) 5.83 (4.21)	43	13.95 (15.82)	20.16 (24.82) 5.57 (3.45)	0.26 [-10.47, 10.99], 0.962	0.01 [-0.47, 0.49]
Week 36	28	14.88 (20.95)	16.67 (24.43) 1.57 (4.17)	40	15.00 (15.92)	17.92 (22.45) 4.65 (3.51)	-3.08 [-13.84, 7.67], 0.572	-0.14 [-0.62, 0.35]
Week 48	26	14.74 (21.25)	19.87 (23.10) 6.35 (4.26)	39	14.53 (15.85)	16.24 (20.05) 3.59 (3.54)	2.76 [-8.15, 13.68], 0.618	0.12 [-0.37, 0.62]
Week 60	23	15.22 (21.85)	18.84 (20.90) 7.75 (4.40)	36	14.35 (16.01)	18.98 (23.62) 6.58 (3.61)	1.17 [-10.05, 12.40], 0.837	0.05 [-0.47, 0.58]
Week 72	25	14.00 (21.34)	16.00 (20.12) 3.02 (4.30)	32	16.15 (16.11)	16.67 (23.95) 2.82 (3.74)	0.19 [-11.05, 11.43], 0.973	0.01 [-0.51, 0.53]
Week 84	26	13.46 (21.09)	17.31 (21.85) 4.88 (4.26)	25	15.33 (16.61)	20.67 (27.76) 9.45 (4.01)	-4.57 [-16.10, 6.96], 0.436	-0.21 [-0.76, 0.34]
Week 96	24	14.58 (21.60)	18.06 (21.38) 6.17 (4.35)	25	17.33 (16.30)	20.00 (25.91) 6.71 (4.02)	-0.54 [-12.21, 11.13], 0.927	-0.03 [-0.59, 0.53]
Week 108	22	14.39 (22.00)	19.70 (25.01) 6.94 (4.45)	21	18.25 (14.82)	21.43 (24.23) 5.46 (4.26)	1.48 [-10.67, 13.62], 0.811	0.07 [-0.53, 0.67]
Week 120	19	13.16 (23.29)	25.44 (29.06) 12.66 (4.65)	16	17.71 (15.48)	20.83 (23.96) 3.74 (4.66)	8.93 [-4.05, 21.90], 0.177	0.45 [-0.23, 1.12]
Week 132	16	10.42 (20.97)	23.96 (22.75) 13.33 (4.95)	14	16.67 (13.07)	29.76 (31.47) 10.38 (4.88)	2.96 [-10.77, 16.69], 0.672	0.15 [-0.57, 0.87]
Week 144	14	11.90 (22.10)	15.48 (16.62) 3.72 (5.14)	10	23.33 (16.10)	30.00 (30.23) 5.35 (5.71)	-1.63 [-16.89, 13.64], 0.834	-0.08 [-0.90, 0.73]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:45

TABLE 5.3.9.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Pain - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	27	13.58 (18.51)	NE (NE)	22	13.64 (19.68)	NE (NE)	4.31 [-1.80, 10.41], 0.162	0.39 [-0.18, 0.96]
Day 29	26	12.82 (18.44)	11.54 (18.12) / -0.80 (3.10)	21	12.70 (19.65)	11.90 (15.04) / -0.59 (3.45)	-0.22 [-9.35, 8.92], 0.963	-0.01 [-0.59, 0.56]
Week 12	25	14.00 (19.05)	15.33 (20.93) / 1.71 (3.16)	21	12.70 (19.65)	15.08 (22.30) / 2.51 (3.45)	-0.80 [-10.01, 8.42], 0.865	-0.05 [-0.63, 0.53]
Week 24	25	14.00 (19.05)	12.67 (17.53) / -0.46 (3.17)	21	13.49 (20.15)	10.32 (12.33) / -1.53 (3.46)	1.07 [-8.15, 10.28], 0.820	0.07 [-0.51, 0.65]
Week 36	25	14.00 (19.05)	21.33 (25.69) / 8.24 (3.17)	17	15.69 (21.63)	15.69 (23.18) / 2.47 (3.78)	5.77 [-3.90, 15.45], 0.241	0.36 [-0.26, 0.98]
Week 48	21	13.49 (16.35)	13.49 (18.72) / 1.76 (3.39)	16	13.54 (22.13)	6.25 (14.75) / -5.17 (3.87)	6.93 [-3.18, 17.04], 0.178	0.44 [-0.22, 1.09]
Week 60	22	12.88 (19.20)	17.42 (26.47) / 6.47 (3.32)	16	13.54 (22.13)	6.25 (11.98) / -4.60 (3.87)	11.07 [1.04, 21.10], 0.031	0.70 [0.03, 1.36]
Week 72	21	11.90 (15.94)	9.52 (16.31) / -0.29 (3.39)	12	12.50 (18.97)	6.94 (11.14) / -3.41 (4.35)	3.12 [-7.73, 13.97], 0.571	0.20 [-0.51, 0.91]
Week 84	19	8.77 (12.87)	12.28 (16.52) / 4.27 (3.56)	13	11.54 (18.49)	7.69 (16.12) / -1.91 (4.21)	6.18 [-4.66, 17.01], 0.263	0.39 [-0.32, 1.10]
Week 96	20	8.33 (12.68)	7.50 (14.78) / -0.40 (3.51)	12	8.33 (15.08)	8.33 (13.30) / -0.06 (4.40)	-0.33 [-11.26, 10.60], 0.952	-0.02 [-0.74, 0.69]
Week 108	18	8.33 (13.10)	11.11 (18.08) / 2.82 (3.69)	9	5.56 (8.33)	3.70 (7.35) / -4.89 (5.13)	7.71 [-4.35, 19.77], 0.209	0.50 [-0.31, 1.31]
Week 120	14	9.52 (14.19)	10.71 (10.56) / 2.50 (4.03)	7	4.76 (8.13)	4.76 (8.13) / -4.58 (5.77)	7.08 [-6.48, 20.64], 0.305	0.45 [-0.46, 1.37]
Week 132	11	12.12 (15.08)	7.58 (15.57) / -1.00 (4.43)	5	3.33 (7.45)	3.33 (7.45) / -1.76 (6.81)	0.77 [-15.26, 16.79], 0.925	0.05 [-1.01, 1.10]
Week 144	7	7.14 (13.11)	11.90 (12.60) / 3.37 (5.66)	7	4.76 (8.13)	7.14 (13.11) / -4.29 (6.06)	7.65 [-7.60, 22.91], 0.325	0.49 [-0.57, 1.56]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:46

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	15.22 (22.57)	NE (NE)	106	13.52 (17.23)	NE (NE)	1.28 [-2.39, 4.95], 0.493	0.09 [-0.17, 0.36]
Day 29	109	14.68 (21.84)	13.30 -0.89 (1.83)	99	13.47 (17.44)	12.29 -1.39 (1.91)	0.50 [-4.69, 5.68], 0.851	0.03 [-0.25, 0.30]
Week 12	110	15.45 (22.88)	15.30 0.96 (1.82)	99	13.80 (17.50)	15.32 1.50 (1.91)	-0.54 [-5.72, 4.65], 0.838	-0.03 [-0.30, 0.24]
Week 24	109	15.75 (23.00)	17.43 2.96 (1.83)	99	13.13 (16.71)	15.49 2.06 (1.91)	0.90 [-4.30, 6.10], 0.734	0.05 [-0.23, 0.32]
Week 36	106	14.62 (22.85)	13.05 -0.33 (1.85)	91	13.00 (16.81)	16.48 3.96 (1.97)	-4.29 [-9.60, 1.01], 0.113	-0.23 [-0.51, 0.06]
Week 48	100	14.67 (22.51)	14.33 1.08 (1.88)	84	12.50 (17.33)	13.29 1.50 (2.04)	-0.42 [-5.86, 5.03], 0.880	-0.02 [-0.31, 0.27]
Week 60	101	14.36 (21.61)	15.51 2.38 (1.88)	80	12.71 (17.24)	12.50 0.75 (2.07)	1.63 [-3.85, 7.12], 0.559	0.09 [-0.21, 0.38]
Week 72	101	14.36 (22.61)	16.50 3.07 (1.88)	75	12.44 (17.13)	12.44 1.26 (2.12)	1.82 [-3.74, 7.38], 0.521	0.10 [-0.20, 0.40]
Week 84	100	13.67 (20.97)	13.83 1.70 (1.88)	69	12.56 (16.52)	14.25 3.61 (2.19)	-1.90 [-7.57, 3.76], 0.510	-0.10 [-0.41, 0.20]
Week 96	93	13.26 (21.50)	15.41 3.14 (1.93)	59	12.43 (16.26)	11.30 0.80 (2.32)	2.34 [-3.58, 8.27], 0.437	0.13 [-0.20, 0.46]
Week 108	75	12.67 (21.02)	14.89 1.87 (2.09)	50	13.33 (17.17)	14.67 4.05 (2.47)	-2.18 [-8.53, 4.17], 0.500	-0.12 [-0.48, 0.24]
Week 120	71	13.62 (22.06)	14.79 1.08 (2.13)	49	12.59 9.86 (17.19)	(12.69) -0.19 (2.50)	1.27 [-5.16, 7.71], 0.698	0.07 [-0.29, 0.44]
Week 132	58	13.79 (20.50)	16.67 3.80 (2.30)	34	12.25 (17.07)	10.78 0.86 (2.90)	2.93 [-4.32, 10.19], 0.428	0.17 [-0.25, 0.59]
Week 144	47	15.96 (22.78)	19.15 4.62 (2.51)	31	8.06 (12.07) 9.68 (12.75)	1.21 (3.05)	3.41 [-4.39, 11.22], 0.391	0.20 [-0.26, 0.65]
Week 156	43	14.34 (22.88)	16.67 3.37 (2.59)	25	12.00 (14.04)	13.33 3.66 (3.31)	-0.29 [-8.53, 7.96], 0.946	-0.02 [-0.51, 0.48]
Week 168	44	14.81 (22.81)	18.18 4.73 (2.57)	28	11.90 (13.50)	10.71 -0.16 (3.15)	4.89 [-3.10, 12.87], 0.230	0.29 [-0.19, 0.76]
Week 180	34	12.75 (20.95)	17.65 4.64 (2.86)	17	12.75 (12.54)	11.76 0.17 (3.93)	4.46 [-5.06, 13.99], 0.358	0.27 [-0.32, 0.85]
Week 192	23	10.87 (22.25)	17.39 3.25 (3.42)	14	16.67 (13.07)	13.10 -0.91 (4.31)	4.16 [-6.68, 15.00], 0.451	0.25 [-0.42, 0.92]
Week 204	18	11.11 (22.87)	20.37 7.54 (3.81)	10	18.33 (12.30)	21.67 3.26 (5.06)	4.28 [-8.23, 16.80], 0.502	0.26 [-0.52, 1.03]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:46

TABLE 5.3.10.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	83 (56.1%)	65 (43.9%)	19.68 (1.55)	13.93 [8.15; 19.35]	1.30 [0.94; 1.79]	0.1102	0.6029
Conventional NSAA + ADT	148	69 (46.6%)	79 (53.4%)	21.94 (1.41)	19.58 [13.80; 33.35]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	27 (57.4%)	20 (42.6%)	16.81 (1.97)	16.59 [8.08; 30.98]	1.10 [0.61; 1.97]	0.7559	0.6029
Conventional NSAA + ADT	47	20 (42.6%)	27 (57.4%)	18.64 (2.45)	16.46 [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	11.10 (1.82)	5.78 [2.83; 19.12]	1.47 [0.84; 2.59]	0.1774	0.3318
Conventional NSAA + ADT	50	26 (52.0%)	24 (48.0%)	17.81 (2.03)	13.93 [10.94; 33.22]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	25.45 (3.88)	30.98 [5.52; NE]	0.71 [0.30; 1.66]	0.4205	0.3318
Conventional NSAA + ADT	24	11 (45.8%)	13 (54.2%)	17.59 (2.74)	27.60 [2.92; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	75 (57.7%)	55 (42.3%)	15.41 (1.06)	16.59 [8.31; 19.35]	1.37 [0.96; 1.96]	0.0811	0.3318
Conventional NSAA + ADT	121	52 (43.0%)	69 (57.0%)	22.80 (1.62)	30.39 [13.80; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:47

TABLE 5.3.10.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	9.41 (15.62)	NE (NE)	8.80 (1.17)	131	6.36 (15.53)	NE (NE)	5.82 (1.22)	2.99 [-0.33, 6.30], 0.077	0.22 [-0.03, 0.46]
Day 29	124	9.60 (15.74)	12.63 (20.20)	3.88 (1.60)	122	6.83 (16.00)	8.20 (17.31)	1.10 (1.60)	2.78 [-1.66, 7.22], 0.219	0.16 [-0.09, 0.41]
Week 12	122	9.41 (15.65)	13.39 (20.40)	4.72 (1.61)	123	6.72 (15.89)	10.30 (19.15)	3.28 (1.59)	1.44 [-3.01, 5.89], 0.526	0.08 [-0.17, 0.33]
Week 24	119	9.72 (15.82)	14.57 (19.71)	5.93 (1.62)	124	6.13 (15.49)	10.22 (18.61)	3.86 (1.59)	2.06 [-2.41, 6.54], 0.366	0.12 [-0.14, 0.37]
Week 36	115	8.83 (15.41)	14.78 (21.26)	7.14 (1.64)	117	6.27 (15.74)	11.68 (19.73)	4.90 (1.62)	2.24 [-2.29, 6.77], 0.332	0.13 [-0.13, 0.38]
Week 48	107	8.56 (14.63)	15.89 (20.65)	8.42 (1.68)	111	5.65 (13.34)	11.71 (17.20)	5.20 (1.65)	3.21 [-1.42, 7.85], 0.174	0.18 [-0.08, 0.45]
Week 60	110	8.18 (14.41)	17.27 (22.45)	10.02 (1.66)	103	6.15 (13.81)	12.62 (21.95)	6.17 (1.70)	3.85 [-0.81, 8.51], 0.105	0.22 [-0.05, 0.49]
Week 72	109	8.26 (14.46)	17.13 (21.09)	9.90 (1.67)	93	6.09 (13.85)	12.54 (20.80)	6.16 (1.75)	3.74 [-1.01, 8.50], 0.122	0.22 [-0.06, 0.49]
Week 84	108	7.95 (14.27)	16.67 (21.62)	10.36 (1.67)	86	5.81 (13.71)	10.08 (17.01)	5.42 (1.80)	4.94 [0.11, 9.77], 0.045	0.29 [0.00, 0.57]
Week 96	98	8.67 (14.69)	15.99 (22.57)	8.82 (1.73)	75	5.26 (12.24)	10.67 (17.47)	6.59 (1.89)	2.23 [-2.81, 7.27], 0.386	0.13 [-0.17, 0.43]
Week 108	81	7.72 (14.15)	15.64 (20.47)	8.40 (1.83)	62	6.35 (13.19)	12.37 (19.31)	6.51 (2.02)	1.90 [-3.46, 7.26], 0.488	0.12 [-0.21, 0.45]
Week 120	75	6.14 (13.01)	12.89 (19.68)	7.32 (1.88)	58	5.75 (12.70)	13.79 (18.77)	7.66 (2.08)	-0.34 [-5.84, 5.15], 0.903	-0.02 [-0.36, 0.32]
Week 132	64	7.58 (14.08)	15.63 (18.75)	9.14 (2.00)	47	5.67 (12.66)	15.60 (20.68)	9.12 (2.25)	0.02 [-5.89, 5.93], 0.994	0.00 [-0.38, 0.38]
Week 144	49	7.19 (13.85)	14.29 (18.00)	8.11 (2.20)	42	3.17 (9.90)	8.73 (16.56)	6.49 (2.39)	1.62 [-4.76, 8.00], 0.619	0.10 [-0.31, 0.52]
Week 156	47	4.26 (11.24)	14.89 (22.85)	10.01 (2.28)	34	2.94 (9.60)	4.90 (14.52)	3.06 (2.63)	6.95 [0.27, 13.64], 0.042	0.45 [0.01, 0.90]
Week 168	48	4.67 (11.68)	13.19 (19.13)	8.18 (2.24)	33	3.03 (9.73)	11.11 (18.00)	6.68 (2.65)	1.50 [-5.22, 8.22], 0.663	0.10 [-0.35, 0.54]
Week 180	39	5.00 (12.05)	17.95 (20.01)	14.03 (2.43)	20	3.33 (10.26)	11.67 (27.09)	6.73 (3.27)	7.30 [-0.61, 15.21], 0.071	0.49 [-0.06, 1.04]
Week 192	24	5.56 (12.69)	20.83 (23.70)	13.73 (2.97)	13	4.76 (12.10)	10.26 (21.01)	2.12 (3.93)	11.60 [1.98, 21.23], 0.018	0.80 [0.10, 1.49]
Week 204	18	3.70 (10.78)	14.81 (20.52)	10.35 (3.46)	10	3.03 (10.05)	23.33 (27.44)	13.66 (4.51)	-3.31 [-14.19, 7.58], 0.551	-0.23 [-1.00, 0.55]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:47

TABLE 5.3.10.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	41	16.26 (24.86)	NE (NE) 8.81 (2.34)	40	11.67 (19.32)	NE (NE) 4.33 (2.66)	4.48 [-2.55, 11.52], 0.209	0.27 [-0.16, 0.71]
Day 29	39	15.38 (24.00)	16.24 (21.46) 0.66 (3.30)	37	10.53 (19.15)	12.61 (18.17) -0.05 (3.38)	0.71 [-8.62, 10.03], 0.882	0.03 [-0.42, 0.48]
Week 12	38	17.09 (25.21)	21.05 (25.02) 5.62 (3.33)	38	11.40 (19.42)	12.28 (16.30) -0.33 (3.35)	5.94 [-3.38, 15.27], 0.211	0.28 [-0.17, 0.74]
Week 24	39	15.83 (25.02)	20.51 (28.22) 5.99 (3.30)	38	12.28 (19.64)	21.93 (24.84) 8.82 (3.35)	-2.83 [-12.10, 6.43], 0.548	-0.14 [-0.58, 0.31]
Week 36	41	16.26 (24.86)	24.39 (27.91) 8.85 (3.25)	31	10.75 (19.98)	17.20 (24.15) 6.03 (3.60)	2.82 [-6.76, 12.41], 0.562	0.14 [-0.33, 0.60]
Week 48	36	15.32 (24.34)	19.44 (25.67) 5.09 (3.39)	26	9.88 (18.06)	19.23 (28.55) 8.00 (3.84)	-2.91 [-13.01, 7.19], 0.572	-0.14 [-0.65, 0.36]
Week 60	34	13.33 (21.69)	18.63 (22.01) 7.30 (3.45)	29	11.49 (20.46)	18.39 (22.86) 5.95 (3.69)	1.35 [-8.58, 11.27], 0.790	0.07 [-0.43, 0.56]
Week 72	36	12.61 (22.70)	22.22 (22.54) 11.25 (3.39)	26	11.54 (20.96)	16.67 (25.39) 4.16 (3.83)	7.09 [-2.96, 17.15], 0.166	0.35 [-0.16, 0.86]
Week 84	36	13.89 (24.40)	22.22 (23.90) 8.18 (3.38)	21	14.29 (22.54)	22.22 (21.94) 7.10 (4.13)	1.08 [-9.43, 11.59], 0.840	0.05 [-0.48, 0.59]
Week 96	36	15.32 (24.34)	25.00 (26.87) 10.86 (3.38)	20	13.33 (22.69)	16.67 (17.10) 4.34 (4.21)	6.52 [-4.10, 17.15], 0.228	0.33 [-0.22, 0.88]
Week 108	32	16.16 (25.17)	28.13 (30.66) 13.62 (3.52)	17	13.73 (23.74)	13.73 (16.91) 0.89 (4.48)	12.72 [1.52, 23.93], 0.026	0.66 [0.05, 1.26]
Week 120	28	19.05 (26.34)	22.62 (24.09) 6.46 (3.71)	14	16.67 (25.32)	14.29 (17.12) 1.65 (4.84)	4.80 [-7.14, 16.75], 0.430	0.25 [-0.39, 0.90]
Week 132	19	17.54 (23.22)	28.07 (22.94) 14.48 (4.27)	6	5.56 (13.61)	16.67 (18.26) 11.01 (7.06)	3.46 [-12.92, 19.85], 0.678	0.19 [-0.73, 1.11]
Week 144	17	17.65 (23.91)	23.53 (28.30) 9.60 (4.45)	6	22.22 (27.22)	27.78 (25.09) 14.47 (7.05)	-4.87 [-21.09, 11.35], 0.556	-0.27 [-1.20, 0.66]
Week 156	11	9.09 (21.56)	24.24 (21.56) 16.04 (5.37)	2	16.67 (23.57)	0.00 (0.00) -18.08 (11.54)	34.11 [9.01, 59.22], 0.008	1.90 [0.23, 3.58]
Week 168	9	14.81 (29.40)	14.81 (17.57) 8.11 (5.74)	5	13.33 (18.26)	20.00 (18.26) 10.91 (7.55)	-2.80 [-21.43, 15.83], 0.768	-0.15 [-1.25, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:47

TABLE 5.3.10.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	12.90 (16.50)	NE (NE) / 10.71 (2.46)	43	6.20 (15.01)	NE (NE) / 6.49 (2.16)	4.23 [-2.35, 10.80], 0.204	0.29 [-0.17, 0.76]
Day 29	30	13.33 (16.61)	20.00 (24.13) / 7.77 (3.63)	40	6.67 (15.47)	7.50 (14.10) / -1.14 (3.14)	8.92 [-0.64, 18.47], 0.067	0.44 [-0.04, 0.92]
Week 12	29	13.79 (16.71)	16.09 (19.15) / 3.52 (3.68)	41	6.35 (15.16)	8.13 (16.30) / -0.43 (3.12)	3.94 [-5.67, 13.56], 0.420	0.19 [-0.28, 0.67]
Week 24	27	13.58 (16.69)	20.99 (22.92) / 8.61 (3.77)	43	6.20 (15.01)	12.40 (21.85) / 4.99 (3.08)	3.62 [-6.08, 13.32], 0.463	0.18 [-0.30, 0.66]
Week 36	28	11.90 (16.27)	23.81 (25.43) / 11.77 (3.71)	40	6.67 (15.47)	11.67 (20.74) / 3.97 (3.15)	7.80 [-1.85, 17.44], 0.113	0.39 [-0.10, 0.87]
Week 48	26	11.54 (16.17)	21.79 (26.57) / 10.28 (3.81)	39	6.84 (15.63)	16.24 (22.78) / 7.71 (3.18)	2.57 [-7.25, 12.39], 0.607	0.13 [-0.37, 0.63]
Week 60	23	11.59 (16.23)	27.54 (25.92) / 17.99 (3.98)	36	7.41 (16.16)	18.52 (24.49) / 9.19 (3.26)	8.80 [-1.37, 18.97], 0.090	0.45 [-0.08, 0.98]
Week 72	25	12.00 (16.33)	22.67 (24.94) / 12.20 (3.87)	32	7.29 (16.36)	16.67 (20.74) / 7.70 (3.40)	4.51 [-5.69, 14.70], 0.385	0.23 [-0.30, 0.75]
Week 84	26	11.54 (16.17)	21.79 (20.96) / 12.02 (3.81)	25	8.00 (17.43)	13.33 (19.25) / 7.36 (3.72)	4.66 [-5.85, 15.17], 0.384	0.24 [-0.31, 0.79]
Week 96	24	12.50 (16.48)	16.67 (19.66) / 6.27 (3.93)	24	9.33 (18.05)	16.67 (19.66) / 8.81 (3.77)	-2.54 [-13.27, 8.19], 0.642	-0.13 [-0.70, 0.43]
Week 108	21	13.64 (16.77)	22.22 (28.54) / 10.06 (4.15)	21	9.52 (18.69)	15.87 (22.65) / 7.03 (3.97)	3.03 [-8.29, 14.36], 0.599	0.16 [-0.45, 0.76]
Week 120	18	14.04 (16.91)	24.07 (27.55) / 12.67 (4.41)	16	12.50 (20.64)	16.67 (17.21) / 4.68 (4.45)	7.99 [-4.25, 20.23], 0.200	0.43 [-0.25, 1.11]
Week 132	16	14.58 (17.08)	25.00 (14.91) / 13.81 (4.63)	14	9.52 (15.63)	21.43 (21.11) / 11.28 (4.69)	2.53 [-10.46, 15.51], 0.702	0.14 [-0.58, 0.85]
Week 144	13	14.29 (17.12)	23.08 (16.01) / 12.30 (5.03)	10	20.00 (23.31)	30.00 (24.60) / 13.17 (5.68)	-0.86 [-15.37, 13.64], 0.907	-0.05 [-0.87, 0.78]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:48

TABLE 5.3.10.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Dyspnoea - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	26	10.26 (18.30)	NE (NE) / 7.61 (2.97)	22	3.03 (9.81)	NE (NE) / 6.44 (3.29)	1.17 [-7.85, 10.19], 0.795	0.07 [-0.50, 0.64]
Day 29	25	10.67 (18.56)	9.33 (18.05) / 0.43 (3.90)	21	3.17 (10.03)	4.76 (11.95) / -0.00 (4.23)	0.43 [-11.11, 11.97], 0.941	0.02 [-0.56, 0.60]
Week 12	24	11.11 (18.82)	15.28 (25.97) / 3.47 (3.97)	21	3.17 (10.03)	11.11 (16.10) / 7.93 (4.23)	-4.46 [-16.10, 7.19], 0.450	-0.22 [-0.81, 0.37]
Week 24	24	11.11 (18.82)	16.67 (26.01) / 6.80 (3.98)	21	3.17 (10.03)	11.11 (19.25) / 6.77 (4.23)	0.03 [-11.63, 11.69], 0.996	0.00 [-0.58, 0.59]
Week 36	24	11.11 (18.82)	16.67 (29.49) / 6.22 (3.98)	17	3.92 (11.07)	9.80 (15.66) / 4.74 (4.49)	1.48 [-10.53, 13.49], 0.808	0.08 [-0.55, 0.70]
Week 48	19	10.00 (15.67)	17.54 (25.74) / 6.87 (4.26)	15	4.17 (11.39)	13.33 (24.56) / 9.01 (4.68)	-2.14 [-14.79, 10.50], 0.738	-0.11 [-0.79, 0.57]
Week 60	20	7.94 (17.97)	13.33 (25.13) / 10.64 (4.15)	16	4.17 (11.39)	12.50 (20.64) / 6.83 (4.60)	3.81 [-8.45, 16.07], 0.541	0.20 [-0.46, 0.86]
Week 72	20	6.67 (13.68)	11.67 (16.31) / 7.67 (4.14)	12	5.56 (12.97)	13.89 (22.29) / 8.72 (5.02)	-1.04 [-13.96, 11.87], 0.873	-0.06 [-0.77, 0.66]
Week 84	19	7.02 (13.96)	15.79 (25.74) / 9.06 (4.21)	13	5.13 (12.52)	12.82 (21.68) / 9.04 (4.90)	0.02 [-12.79, 12.84], 0.997	0.00 [-0.70, 0.71]
Week 96	20	6.67 (13.68)	13.33 (19.94) / 7.54 (4.14)	12	2.78 (9.62)	5.56 (12.97) / 2.61 (5.08)	4.92 [-8.08, 17.93], 0.456	0.26 [-0.45, 0.98]
Week 108	18	5.56 (12.78)	18.52 (28.52) / 12.12 (4.28)	9	3.70 (11.11)	7.41 (14.70) / 9.56 (5.59)	2.55 [-11.34, 16.45], 0.717	0.14 [-0.66, 0.94]
Week 120	14	9.52 (15.63)	11.90 (16.57) / 4.32 (4.69)	7	0.00 (0.00)	14.29 (17.82) / 12.27 (6.31)	-7.95 [-23.78, 7.88], 0.324	-0.44 [-1.35, 0.48]
Week 132	11	9.09 (15.57)	15.15 (17.41) / 9.27 (5.08)	5	0.00 (0.00)	6.67 (14.91) / 7.25 (7.21)	2.02 [-15.69, 19.72], 0.823	0.11 [-0.94, 1.17]
Week 144	7	4.76 (12.60)	19.05 (37.80) / 14.50 (6.01)	7	0.00 (0.00)	4.76 (12.60) / -1.06 (6.77)	15.56 [-1.80, 32.91], 0.079	0.88 [-0.22, 1.98]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:48

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	115	10.72 (19.01)	NE (NE) 8.26 (1.25)	106	9.12 (18.13)	NE (NE) 5.11 (1.37)	3.15 [-0.49, 6.79], 0.090	0.23 [-0.04, 0.49]
Day 29	108	10.40 (18.54)	12.65 (19.72) 2.84 (1.72)	98	9.09 (18.33)	10.88 (19.60) 1.70 (1.80)	1.15 [-3.73, 6.03], 0.645	0.06 [-0.21, 0.34]
Week 12	107	10.61 (19.12)	14.95 (21.59) 5.54 (1.73)	99	9.43 (18.47)	11.78 (19.81) 2.55 (1.79)	2.99 [-1.89, 7.87], 0.230	0.17 [-0.11, 0.44]
Week 24	107	10.70 (19.18)	14.64 (21.07) 4.94 (1.73)	98	9.09 (18.33)	13.61 (20.77) 4.87 (1.80)	0.07 [-4.82, 4.97], 0.976	0.00 [-0.27, 0.28]
Week 36	104	10.38 (19.17)	15.71 (21.26) 6.78 (1.74)	91	8.06 (18.15)	13.92 (21.70) 5.84 (1.85)	0.95 [-4.03, 5.93], 0.709	0.05 [-0.23, 0.33]
Week 48	98	10.00 (18.65)	15.31 (19.83) 6.82 (1.77)	83	6.75 (14.43)	11.65 (17.60) 4.15 (1.91)	2.68 [-2.44, 7.79], 0.305	0.15 [-0.14, 0.45]
Week 60	101	9.24 (16.41)	16.17 (20.34) 7.42 (1.76)	80	7.92 (16.13)	12.08 (21.38) 4.56 (1.93)	2.86 [-2.26, 7.98], 0.273	0.16 [-0.13, 0.46]
Week 72	100	9.24 (17.71)	18.67 (21.36) 10.37 (1.76)	75	7.56 (16.05)	12.00 (22.35) 4.37 (1.97)	6.00 [0.82, 11.19], 0.023	0.35 [0.04, 0.65]
Week 84	99	9.33 (18.40)	17.51 (22.00) 9.54 (1.77)	69	7.73 (16.31)	12.08 (18.05) 4.41 (2.03)	5.13 [-0.14, 10.41], 0.057	0.30 [-0.01, 0.61]
Week 96	90	10.75 (19.14)	20.00 (25.87) 10.83 (1.82)	59	6.78 (14.88)	11.30 (17.08) 5.42 (2.14)	5.41 [-0.11, 10.94], 0.055	0.32 [-0.01, 0.65]
Week 108	74	10.22 (19.74)	18.47 (22.17) 9.55 (1.94)	49	8.00 (15.88)	12.24 (17.60) 4.02 (2.29)	5.53 [-0.36, 11.42], 0.066	0.34 [-0.03, 0.70]
Week 120	71	8.45 (19.29)	14.08 (20.05) 6.66 (1.97)	49	7.48 (15.61)	12.93 (19.02) 5.63 (2.29)	1.03 [-4.89, 6.94], 0.734	0.06 [-0.30, 0.43]
Week 132	56	8.62 (17.17)	17.26 (22.01) 9.78 (2.14)	34	4.90 (11.98)	14.71 (20.42) 8.61 (2.65)	1.18 [-5.51, 7.87], 0.730	0.07 [-0.35, 0.50]
Week 144	46	9.22 (17.99)	14.49 (19.44) 5.95 (2.30)	31	2.15 (8.32)	6.45 (13.39) 4.39 (2.81)	1.55 [-5.58, 8.69], 0.670	0.10 [-0.36, 0.55]
Week 156	43	4.65 (13.77)	16.28 (23.43) 10.43 (2.42)	25	2.67 (9.23)	5.33 (15.75) 2.88 (3.08)	7.56 [0.08, 15.04], 0.048	0.49 [-0.01, 0.99]
Week 168	43	6.67 (16.82)	13.95 (19.56) 8.13 (2.37)	28	3.57 (10.50)	11.90 (18.62) 7.42 (2.90)	0.71 [-6.58, 8.00], 0.849	0.05 [-0.43, 0.52]
Week 180	33	5.88 (12.90)	18.18 (20.57) 14.03 (2.65)	17	3.92 (11.07)	13.73 (29.01) 8.29 (3.59)	5.74 [-2.90, 14.38], 0.193	0.38 [-0.21, 0.97]
Week 192	23	7.25 (14.06)	21.74 (23.80) 13.51 (3.06)	13	7.14 (14.19)	10.26 (21.01) 1.86 (3.97)	11.65 [1.83, 21.48], 0.020	0.79 [0.08, 1.49]
Week 204	18	5.56 (12.78)	11.11 (19.80) 5.54 (3.46)	9	3.33 (10.54)	22.22 (28.87) 10.99 (4.81)	-5.45 [-16.84, 5.94], 0.348	-0.37 [-1.18, 0.43]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:48

TABLE 5.3.11.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Insomnia (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	82 (55.4%)	66 (44.6%)	19.19 (1.67)	8.34 [2.86; 22.18]	0.91 [0.67; 1.23]	0.5283	0.2351
Conventional NSAA + ADT	148	88 (59.5%)	60 (40.5%)	17.24 (1.55)	6.21 [3.02; 16.39]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	30 (63.8%)	17 (36.2%)	13.97 (2.01)	8.34 [2.79; 19.38]	1.26 [0.72; 2.20]	0.4181	0.2351
Conventional NSAA + ADT	47	22 (46.8%)	25 (53.2%)	15.35 (1.99)	11.04 [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	24 (66.7%)	12 (33.3%)	4.54 (0.77)	2.63 [1.08; 5.65]	1.33 [0.78; 2.26]	0.2966	0.5297
Conventional NSAA + ADT	50	33 (66.0%)	17 (34.0%)	12.04 (1.85)	5.72 [2.83; 11.10]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	18 (62.1%)	11 (37.9%)	17.07 (3.63)	4.27 [1.02; 40.84]	1.18 [0.58; 2.40]	0.6465	0.5297
Conventional NSAA + ADT	24	14 (58.3%)	10 (41.7%)	13.31 (2.26)	11.04 [2.89; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	70 (53.8%)	60 (46.2%)	20.91 (1.73)	16.49 [5.75; 33.84]	0.92 [0.65; 1.30]	0.6413	0.5297
Conventional NSAA + ADT	121	63 (52.1%)	58 (47.9%)	19.56 (1.83)	8.57 [5.29; 28.09]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:49

TABLE 5.3.11.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	129	24.29 (26.27)	NE (NE) 6.70 (1.61)	131	22.65 (23.49)	NE (NE) 6.98 (1.68)	-0.28 [-4.87, 4.31], 0.906	-0.01 [-0.26, 0.23]
Day 29	121	23.58 (25.51)	33.33 (31.91) 9.61 (2.17)	122	22.40 (23.25)	28.42 (25.60) 5.42 (2.16)	4.18 [-1.83, 10.20], 0.172	0.17 [-0.08, 0.43]
Week 12	121	23.85 (26.49)	33.06 (28.38) 9.04 (2.18)	121	21.77 (23.30)	31.13 (27.80) 8.13 (2.17)	0.91 [-5.12, 6.94], 0.767	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 24	117	23.45 (26.26)	32.19 (28.00) 8.59 (2.20)	124	22.93 (23.73)	32.53 (27.37) 9.67 (2.15)	-1.07 [-7.11, 4.97], 0.727	-0.04 [-0.30, 0.21]
Week 36	114	23.19 (25.81)	28.36 (25.56) 5.39 (2.22)	117	22.51 (24.30)	29.34 (26.32) 6.78 (2.19)	-1.39 [-7.51, 4.73], 0.655	-0.06 [-0.32, 0.20]
Week 48	107	23.68 (26.31)	30.53 (28.27) 7.54 (2.26)	111	23.81 (24.27)	31.83 (26.74) 9.18 (2.23)	-1.64 [-7.87, 4.59], 0.606	-0.07 [-0.34, 0.20]
Week 60	109	23.55 (26.95)	27.22 (27.65) 5.28 (2.25)	100	24.27 (24.78)	29.67 (26.76) 6.53 (2.31)	-1.25 [-7.57, 5.07], 0.698	-0.05 [-0.32, 0.22]
Week 72	107	23.68 (26.70)	25.86 (24.36) 3.74 (2.26)	93	24.01 (25.24)	27.60 (27.64) 4.81 (2.36)	-1.07 [-7.49, 5.34], 0.743	-0.05 [-0.32, 0.23]
Week 84	105	24.61 (26.83)	26.35 (25.61) 4.04 (2.27)	86	25.97 (25.77)	32.17 (27.75) 9.41 (2.43)	-5.37 [-11.89, 1.15], 0.106	-0.23 [-0.52, 0.05]
Week 96	97	24.15 (26.98)	28.18 (25.16) 5.87 (2.33)	76	24.12 (24.10)	23.68 (21.65) 2.10 (2.52)	3.77 [-2.97, 10.51], 0.273	0.17 [-0.13, 0.47]
Week 108	78	25.83 (27.55)	30.34 (28.01) 7.18 (2.50)	61	21.69 (23.31)	25.68 (23.09) 4.78 (2.73)	2.40 [-4.88, 9.68], 0.518	0.11 [-0.23, 0.45]
Week 120	74	25.23 (29.10)	28.83 (27.21) 6.21 (2.55)	58	19.54 (21.66)	22.99 (21.82) 3.10 (2.79)	3.11 [-4.31, 10.53], 0.411	0.14 [-0.20, 0.49]
Week 132	64	27.18 (29.98)	32.29 (24.47) 9.28 (2.69)	47	21.28 (22.44)	25.53 (27.11) 4.03 (3.01)	5.25 [-2.68, 13.17], 0.194	0.25 [-0.13, 0.63]
Week 144	49	24.18 (31.33)	28.57 (22.57) 4.96 (2.95)	42	20.63 (23.23)	25.40 (26.35) 4.53 (3.14)	0.43 [-8.02, 8.88], 0.920	0.02 [-0.39, 0.43]
Week 156	46	23.91 (29.53)	26.09 (23.21) 2.84 (3.02)	34	20.59 (24.64)	24.51 (23.65) 4.96 (3.42)	-2.12 [-11.07, 6.84], 0.643	-0.10 [-0.55, 0.34]
Week 168	48	24.49 (29.48)	31.25 (25.18) 7.73 (2.98)	33	21.21 (23.30)	28.28 (25.17) 6.62 (3.46)	1.12 [-7.84, 10.07], 0.807	0.05 [-0.39, 0.50]
Week 180	40	24.17 (28.23)	35.83 (24.33) 12.37 (3.19)	20	15.00 (17.01)	28.33 (24.84) 10.51 (4.34)	1.86 [-8.74, 12.46], 0.730	0.09 [-0.44, 0.63]
Week 192	24	25.00 (22.52)	27.78 (18.82) 6.05 (3.95)	14	11.90 (21.11)	30.95 (27.62) 12.59 (5.24)	-6.53 [-19.52, 6.45], 0.324	-0.32 [-0.99, 0.34]
Week 204	18	25.93 (21.56)	27.78 (20.61) 4.94 (4.49)	10	6.06 (13.48)	33.33 (22.22) 12.51 (6.58)	-7.57 [-23.55, 8.41], 0.353	-0.36 [-1.13, 0.42]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:49

TABLE 5.3.11.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	18.25 (30.53)	NE (NE) / 5.43 (2.74)	40	25.00 (25.88)	NE (NE) / 2.16 (3.18)	3.27 [-5.11, 11.65], 0.441	0.17 [-0.27, 0.60]
Day 29	39	19.17 (31.02)	31.62 (35.83) / 12.83 (3.84)	37	24.56 (26.49)	26.13 (28.47) / 2.34 (3.94)	10.49 [-0.38, 21.35], 0.059	0.43 [-0.03, 0.88]
Week 12	40	18.33 (31.08)	26.67 (33.08) / 7.12 (3.80)	38	24.56 (25.33)	29.82 (26.61) / 6.06 (3.91)	1.07 [-9.70, 11.84], 0.845	0.04 [-0.40, 0.49]
Week 24	41	18.70 (30.78)	30.89 (35.27) / 10.93 (3.78)	38	25.44 (26.21)	28.95 (29.17) / 4.88 (3.92)	6.05 [-4.70, 16.80], 0.269	0.25 [-0.20, 0.69]
Week 36	42	18.25 (30.53)	23.02 (28.02) / 3.27 (3.75)	31	27.96 (25.96)	27.96 (25.96) / 4.45 (4.22)	-1.18 [-12.35, 9.99], 0.835	-0.05 [-0.51, 0.42]
Week 48	37	19.30 (31.61)	23.42 (30.29) / 2.41 (3.91)	27	28.40 (25.66)	29.63 (26.69) / 7.26 (4.43)	-4.85 [-16.57, 6.87], 0.416	-0.20 [-0.70, 0.29]
Week 60	35	13.89 (25.67)	19.05 (27.16) / 2.01 (4.01)	29	26.44 (25.79)	27.59 (28.27) / 5.80 (4.31)	-3.80 [-15.51, 7.91], 0.524	-0.16 [-0.65, 0.34]
Week 72	37	18.42 (30.70)	23.42 (28.18) / 2.04 (3.90)	26	26.92 (26.70)	28.21 (27.80) / 5.45 (4.48)	-3.41 [-15.13, 8.31], 0.568	-0.14 [-0.65, 0.36]
Week 84	36	13.89 (26.87)	18.52 (23.16) / 2.77 (3.99)	21	26.98 (27.12)	28.57 (33.81) / 4.06 (4.83)	-1.29 [-13.74, 11.16], 0.839	-0.05 [-0.59, 0.48]
Week 96	34	16.22 (27.91)	23.53 (29.05) / 7.05 (4.06)	19	28.33 (27.09)	21.05 (27.69) / -0.86 (5.01)	7.91 [-4.88, 20.71], 0.225	0.34 [-0.22, 0.91]
Week 108	33	17.17 (29.01)	23.23 (26.98) / 4.32 (4.06)	17	29.41 (26.04)	29.41 (33.09) / 6.23 (5.25)	-1.91 [-15.07, 11.24], 0.775	-0.08 [-0.67, 0.50]
Week 120	28	20.24 (34.35)	21.43 (27.54) / 1.21 (4.26)	14	30.95 (27.62)	28.57 (31.64) / 6.36 (5.67)	-5.14 [-19.13, 8.84], 0.470	-0.23 [-0.88, 0.41]
Week 132	19	22.81 (35.23)	29.82 (26.98) / 9.54 (4.90)	6	38.89 (25.09)	22.22 (27.22) / -1.14 (8.28)	10.69 [-8.16, 29.53], 0.266	0.50 [-0.42, 1.43]
Week 144	17	15.69 (23.91)	23.53 (19.60) / 1.40 (5.21)	6	38.89 (25.09)	16.67 (18.26) / -2.94 (8.54)	4.33 [-15.86, 24.53], 0.674	0.19 [-0.74, 1.12]
Week 156	11	18.18 (31.14)	24.24 (21.56) / 8.49 (6.12)	2	50.00 (23.57)	16.67 (23.57) / -16.21 (14.27)	24.70 [-6.20, 55.60], 0.117	1.12 [-0.45, 2.69]
Week 168	9	14.81 (24.22)	22.22 (23.57) / 6.14 (6.83)	5	46.67 (18.26)	20.00 (18.26) / 0.73 (10.60)	5.41 [-20.83, 31.64], 0.686	0.21 [-0.89, 1.31]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:49

TABLE 5.3.11.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	19.35 (22.40)	NE (NE) / 13.32 (3.58)	43	24.81 (23.11)	NE (NE) / 5.69 (3.10)	7.62 [-1.84, 17.09], 0.113	0.37 [-0.10, 0.83]
Day 29	30	18.89 (22.63)	41.11 (35.75) / 21.07 (4.85)	40	25.00 (22.33)	30.83 (29.61) / 6.43 (4.16)	14.64 [2.00, 27.29], 0.023	0.54 [0.06, 1.02]
Week 12	29	19.54 (22.74)	39.08 (29.64) / 17.62 (4.89)	40	23.81 (22.43)	32.50 (28.73) / 8.45 (4.16)	9.17 [-3.52, 21.86], 0.156	0.34 [-0.14, 0.82]
Week 24	27	19.75 (23.13)	40.74 (28.24) / 18.01 (5.00)	43	24.81 (23.11)	33.33 (27.22) / 9.85 (4.07)	8.16 [-4.60, 20.91], 0.209	0.30 [-0.18, 0.79]
Week 36	28	19.05 (23.00)	34.52 (30.74) / 12.80 (4.96)	40	25.00 (23.57)	30.83 (30.56) / 7.73 (4.17)	5.07 [-7.74, 17.88], 0.436	0.19 [-0.30, 0.67]
Week 48	26	19.23 (23.42)	38.46 (29.35) / 17.07 (5.07)	39	25.64 (23.52)	36.75 (25.13) / 12.70 (4.21)	4.38 [-8.66, 17.41], 0.509	0.16 [-0.33, 0.66]
Week 60	23	20.29 (24.08)	33.33 (36.24) / 13.60 (5.26)	36	24.07 (23.38)	31.48 (29.76) / 7.36 (4.30)	6.24 [-7.17, 19.66], 0.361	0.24 [-0.28, 0.77]
Week 72	25	18.67 (23.73)	21.33 (25.24) / 0.08 (5.14)	32	23.96 (24.30)	29.17 (26.44) / 6.68 (4.47)	-6.59 [-20.04, 6.86], 0.335	-0.25 [-0.78, 0.27]
Week 84	26	19.23 (23.42)	28.21 (24.39) / 7.93 (5.08)	25	24.00 (24.57)	33.33 (31.91) / 10.95 (4.84)	-3.02 [-16.87, 10.83], 0.668	-0.12 [-0.67, 0.43]
Week 96	24	19.44 (23.91)	31.94 (30.26) / 11.51 (5.20)	24	25.33 (25.96)	19.44 (21.80) / -2.27 (4.91)	13.78 [-0.33, 27.90], 0.055	0.54 [-0.03, 1.12]
Week 108	22	21.21 (24.22)	34.85 (31.67) / 12.39 (5.33)	21	26.98 (27.12)	25.40 (27.70) / 2.67 (5.18)	9.72 [-4.94, 24.37], 0.193	0.39 [-0.21, 0.99]
Week 120	19	19.30 (25.62)	35.09 (35.96) / 10.25 (5.61)	16	22.92 (26.44)	20.83 (23.96) / -2.76 (5.69)	13.02 [-2.71, 28.75], 0.105	0.54 [-0.14, 1.21]
Week 132	16	18.75 (27.13)	41.67 (31.03) / 16.88 (5.95)	14	26.19 (26.73)	33.33 (29.24) / 9.03 (6.02)	7.85 [-8.86, 24.56], 0.356	0.33 [-0.39, 1.05]
Week 144	14	16.67 (25.32)	40.48 (23.31) / 13.91 (6.29)	10	30.00 (29.19)	23.33 (31.62) / -2.79 (6.97)	16.70 [-1.97, 35.38], 0.079	0.70 [-0.13, 1.54]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:50

TABLE 5.3.11.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Insomnia - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	26	28.21 (32.24)	NE (NE) / 7.42 (3.80)	22	24.24 (25.58)	NE (NE) / 7.39 (4.24)	0.03 [-11.45, 11.51], 0.996	0.00 [-0.57, 0.57]
Day 29	25	29.33 (32.38)	44.00 (34.32) / 15.89 (5.07)	21	25.40 (25.61)	28.57 (28.45) / 2.37 (5.53)	13.52 [-1.33, 28.37], 0.074	0.52 [-0.07, 1.11]
Week 12	25	26.67 (31.91)	33.33 (31.91) / 7.33 (5.08)	21	25.40 (25.61)	31.75 (34.12) / 5.45 (5.53)	1.88 [-12.98, 16.73], 0.803	0.07 [-0.51, 0.65]
Week 24	24	26.39 (32.57)	34.72 (33.30) / 9.57 (5.15)	20	25.40 (25.61)	30.00 (28.41) / 5.86 (5.61)	3.71 [-11.36, 18.78], 0.627	0.14 [-0.45, 0.74]
Week 36	24	26.39 (32.57)	30.56 (29.35) / 5.41 (5.15)	17	27.45 (26.97)	31.37 (32.21) / 7.76 (5.91)	-2.35 [-17.85, 13.15], 0.765	-0.09 [-0.71, 0.53]
Week 48	20	31.67 (33.29)	33.33 (28.61) / 5.04 (5.48)	15	29.17 (26.87)	35.56 (36.66) / 9.99 (6.17)	-4.95 [-21.23, 11.33], 0.549	-0.20 [-0.87, 0.47]
Week 60	20	23.81 (30.08)	26.67 (27.78) / 2.89 (5.45)	16	29.17 (26.87)	33.33 (32.20) / 6.30 (6.05)	-3.41 [-19.51, 12.68], 0.676	-0.14 [-0.79, 0.52]
Week 72	20	30.00 (34.03)	28.33 (27.09) / 2.84 (5.46)	12	33.33 (28.43)	41.67 (37.94) / 12.35 (6.70)	-9.52 [-26.50, 7.47], 0.270	-0.39 [-1.11, 0.33]
Week 84	18	22.22 (30.25)	18.52 (26.13) / 2.15 (5.66)	13	30.77 (28.74)	38.46 (35.61) / 11.24 (6.50)	-9.09 [-26.15, 7.97], 0.294	-0.37 [-1.09, 0.35]
Week 96	19	22.81 (29.51)	31.58 (30.38) / 12.46 (5.56)	12	27.78 (27.83)	30.56 (30.01) / 6.90 (6.66)	5.56 [-11.57, 22.68], 0.523	0.23 [-0.50, 0.95]
Week 108	17	23.53 (30.65)	33.33 (26.35) / 12.92 (5.75)	8	22.22 (28.87)	20.83 (24.80) / 6.45 (7.83)	6.47 [-12.57, 25.50], 0.504	0.28 [-0.57, 1.12]
Week 120	13	28.21 (40.47)	30.77 (31.80) / 10.92 (6.29)	7	19.05 (26.23)	19.05 (26.23) / 5.52 (8.19)	5.40 [-14.96, 25.76], 0.602	0.23 [-0.69, 1.16]
Week 132	11	33.33 (42.16)	30.30 (31.46) / 4.47 (6.74)	5	13.33 (18.26)	13.33 (18.26) / 4.06 (9.50)	0.42 [-22.78, 23.61], 0.972	0.02 [-1.04, 1.08]
Week 144	7	19.05 (37.80)	23.81 (16.27) / 4.57 (8.04)	7	23.81 (25.20)	33.33 (27.22) / 11.82 (8.15)	-7.25 [-29.67, 15.17], 0.525	-0.32 [-1.37, 0.74]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:50

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	114	22.51 (27.51)	NE (NE) 3.71 (1.60)	106	22.33 (24.22)	NE (NE) 5.54 (1.75)	-1.83 [-6.50, 2.84], 0.441	-0.10 [-0.37, 0.16]
Day 29	105	21.91 (26.64)	27.94 (30.71) 6.05 (2.20)	98	21.55 (24.43)	26.53 (24.39) 4.56 (2.29)	1.48 [-4.75, 7.72], 0.640	0.07 [-0.21, 0.34]
Week 12	107	22.32 (27.98)	28.97 (28.99) 6.09 (2.19)	98	21.21 (24.02)	29.93 (25.55) 8.00 (2.29)	-1.91 [-8.13, 4.31], 0.547	-0.08 [-0.36, 0.19]
Week 24	107	21.91 (27.40)	28.97 (29.35) 6.42 (2.19)	99	22.56 (24.66)	31.31 (28.10) 8.84 (2.28)	-2.42 [-8.63, 3.79], 0.444	-0.11 [-0.38, 0.17]
Week 36	104	21.59 (26.95)	24.04 (23.89) 2.23 (2.21)	91	22.34 (24.87)	27.84 (22.91) 5.38 (2.35)	-3.15 [-9.48, 3.18], 0.329	-0.14 [-0.42, 0.14]
Week 48	98	21.55 (27.48)	25.17 (28.34) 3.38 (2.26)	84	23.41 (24.70)	28.17 (25.08) 6.61 (2.41)	-3.23 [-9.71, 3.25], 0.328	-0.14 [-0.44, 0.15]
Week 60	101	20.79 (27.02)	23.10 (25.27) 2.17 (2.23)	77	24.17 (25.42)	27.27 (24.62) 5.85 (2.48)	-3.68 [-10.23, 2.88], 0.271	-0.17 [-0.46, 0.13]
Week 72	99	21.67 (27.37)	25.59 (25.12) 3.56 (2.25)	75	23.56 (25.57)	24.89 (25.76) 3.00 (2.50)	0.56 [-6.04, 7.16], 0.868	0.03 [-0.27, 0.33]
Week 84	97	22.56 (27.70)	24.40 (25.24) 2.54 (2.26)	69	26.09 (26.12)	29.47 (26.53) 6.79 (2.58)	-4.25 [-10.98, 2.49], 0.216	-0.19 [-0.50, 0.12]
Week 96	88	22.46 (28.00)	24.62 (23.97) 2.57 (2.33)	59	24.29 (23.84)	23.16 (21.67) 2.03 (2.72)	0.53 [-6.49, 7.56], 0.882	0.02 [-0.30, 0.35]
Week 108	72	23.87 (28.94)	25.00 (26.68) 2.40 (2.49)	49	22.00 (21.94)	27.89 (24.86) 6.25 (2.90)	-3.85 [-11.36, 3.65], 0.314	-0.19 [-0.55, 0.18]
Week 120	70	24.29 (29.99)	23.81 (23.50) 1.85 (2.52)	49	21.77 (22.10)	25.85 (23.83) 5.26 (2.91)	-3.41 [-10.95, 4.13], 0.375	-0.16 [-0.53, 0.20]
Week 132	56	26.90 (29.84)	29.17 (21.14) 7.52 (2.74)	34	23.53 (22.52)	23.53 (26.63) 0.89 (3.34)	6.63 [-1.83, 15.09], 0.124	0.33 [-0.10, 0.76]
Week 144	45	24.11 (30.06)	23.70 (20.87) 0.98 (2.95)	31	20.43 (22.24)	22.58 (23.39) 2.91 (3.47)	-1.93 [-10.86, 7.00], 0.672	-0.10 [-0.56, 0.36]
Week 156	42	23.81 (29.71)	22.22 (20.38) 0.79 (3.03)	25	20.00 (23.57)	24.00 (24.57) 3.39 (3.79)	-2.59 [-12.12, 6.93], 0.594	-0.13 [-0.63, 0.36]
Week 168	43	23.48 (28.38)	25.58 (21.62) 3.55 (3.00)	28	21.43 (22.62)	27.38 (27.30) 5.98 (3.61)	-2.42 [-11.64, 6.79], 0.606	-0.12 [-0.60, 0.35]
Week 180	34	24.51 (26.35)	32.35 (23.90) 9.62 (3.30)	17	17.65 (20.81)	27.45 (26.97) 5.87 (4.49)	3.75 [-7.22, 14.72], 0.503	0.20 [-0.39, 0.78]
Week 192	23	27.54 (21.68)	28.99 (18.27) 3.32 (3.93)	14	16.67 (25.32)	33.33 (26.15) 9.79 (4.92)	-6.47 [-18.97, 6.04], 0.311	-0.34 [-1.00, 0.33]
Week 204	18	27.78 (20.61)	27.78 (20.61) 1.75 (4.42)	9	6.67 (14.05)	33.33 (23.57) 8.32 (6.55)	-6.57 [-22.73, 9.58], 0.425	-0.32 [-1.12, 0.49]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:50

TABLE 5.3.12.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Appetite loss (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	57 (38.5%)	91 (61.5%)	29.94 (1.76)	46.92 [19.35; NE]	1.21 [0.82; 1.79]	0.3331	0.4003
Conventional NSAA + ADT	148	46 (31.1%)	102 (68.9%)	29.59 (1.47)	NE [31.15; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	25 (53.2%)	22 (46.8%)	21.40 (2.17)	22.11 [8.61; NE]	0.86 [0.48; 1.55]	0.6141	0.4003
Conventional NSAA + ADT	47	21 (44.7%)	26 (55.3%)	18.73 (2.32)	13.73 [8.51; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	16 (44.4%)	20 (55.6%)	21.36 (2.91)	27.86 [8.31; NE]	0.91 [0.48; 1.73]	0.7671	0.6438
Conventional NSAA + ADT	50	23 (46.0%)	27 (54.0%)	18.45 (1.91)	18.30 [13.60; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	14 (48.3%)	15 (51.7%)	24.28 (3.45)	30.19 [8.54; NE]	1.06 [0.47; 2.40]	0.8889	0.6438
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	21.49 (3.16)	33.45 [8.51; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	52 (40.0%)	78 (60.0%)	30.05 (1.81)	46.92 [19.35; NE]	1.32 [0.86; 2.04]	0.2047	0.6438
Conventional NSAA + ADT	121	34 (28.1%)	87 (71.9%)	30.50 (1.64)	NE [39.59; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:51

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	5.85 (14.61)	NE (NE)	5.00 (1.05)	131	5.09 (15.73)	NE (NE)	1.09 (1.10)	3.90 [0.91, 6.89], 0.011	0.32 [0.07, 0.56]
Day 29	125	5.60 (14.50)	8.27 (18.28)	3.14 (1.44)	122	5.19 (16.05)	7.92 (21.02)	2.87 (1.45)	0.27 [-3.73, 4.26], 0.896	0.02 [-0.23, 0.27]
Week 12	122	5.91 (14.75)	8.20 (18.34)	2.97 (1.45)	123	5.38 (16.12)	6.23 (16.17)	1.16 (1.44)	1.81 [-2.20, 5.82], 0.376	0.11 [-0.14, 0.36]
Week 24	120	5.83 (14.76)	7.22 (15.69)	2.38 (1.46)	125	4.80 (15.67)	5.87 (16.43)	1.05 (1.44)	1.33 [-2.69, 5.34], 0.516	0.08 [-0.17, 0.33]
Week 36	117	4.84 (13.32)	9.97 (18.71)	6.07 (1.47)	117	5.41 (16.35)	4.56 (13.06)	-0.17 (1.47)	6.24 [2.16, 10.31], 0.003	0.39 [0.13, 0.65]
Week 48	108	3.98 (11.76)	8.02 (19.80)	4.75 (1.51)	112	5.36 (16.47)	5.06 (13.58)	0.81 (1.49)	3.94 [-0.22, 8.10], 0.064	0.25 [-0.02, 0.51]
Week 60	108	4.24 (12.04)	8.95 (16.81)	5.43 (1.51)	103	5.50 (16.89)	3.88 (14.24)	-0.54 (1.53)	5.96 [1.74, 10.18], 0.006	0.38 [0.11, 0.65]
Week 72	109	3.98 (11.76)	8.26 (17.07)	5.19 (1.50)	93	5.73 (17.46)	6.81 (15.97)	2.15 (1.59)	3.05 [-1.24, 7.34], 0.164	0.20 [-0.08, 0.47]
Week 84	109	3.98 (11.76)	8.56 (19.46)	5.78 (1.50)	86	5.43 (17.61)	3.88 (11.90)	0.78 (1.63)	5.01 [0.66, 9.36], 0.024	0.32 [0.04, 0.61]
Week 96	99	4.33 (12.22)	7.41 (18.78)	3.81 (1.55)	76	5.26 (15.45)	6.58 (14.42)	2.89 (1.70)	0.92 [-3.59, 5.43], 0.690	0.06 [-0.24, 0.36]
Week 108	82	4.07 (10.97)	9.35 (19.08)	5.48 (1.65)	62	4.76 (15.68)	5.91 (14.19)	2.14 (1.83)	3.34 [-1.50, 8.17], 0.176	0.23 [-0.10, 0.56]
Week 120	76	3.51 (10.30)	7.02 (16.61)	4.09 (1.70)	58	3.45 (14.89)	5.75 (14.15)	1.92 (1.88)	2.17 [-2.79, 7.13], 0.391	0.15 [-0.19, 0.49]
Week 132	65	5.05 (12.04)	7.18 (19.09)	3.29 (1.79)	47	3.55 (15.90)	6.38 (14.97)	2.83 (2.04)	0.46 [-4.87, 5.79], 0.865	0.03 [-0.34, 0.41]
Week 144	50	5.88 (12.83)	12.00 (24.98)	7.61 (1.99)	41	1.59 (7.18)	3.25 (10.01)	0.85 (2.18)	6.76 [0.93, 12.58], 0.023	0.48 [0.06, 0.89]
Week 156	47	4.26 (11.24)	9.22 (21.65)	6.32 (2.03)	34	0.00 (0.00)	1.96 (7.96)	0.28 (2.44)	6.03 [-0.16, 12.23], 0.056	0.43 [-0.02, 0.87]
Week 168	49	4.67 (11.68)	4.76 (13.61)	1.87 (2.00)	33	0.00 (0.00)	2.02 (8.08)	-0.77 (2.45)	2.64 [-3.57, 8.85], 0.405	0.19 [-0.26, 0.63]
Week 180	40	4.17 (11.16)	13.33 (24.81)	11.16 (2.17)	20	0.00 (0.00)	3.33 (10.26)	3.27 (3.03)	7.89 [0.63, 15.16], 0.033	0.58 [0.03, 1.12]
Week 192	24	4.17 (11.26)	8.33 (17.72)	4.93 (2.68)	14	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-2.86 (3.59)	7.79 [-0.95, 16.53], 0.080	0.58 [-0.10, 1.25]
Week 204	18	3.70 (10.78)	7.41 (14.26)	5.64 (3.06)	10	0.00 (0.00)	3.33 (10.54)	1.01 (4.20)	4.63 [-5.43, 14.70], 0.367	0.35 [-0.43, 1.12]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:51

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	5.56 (14.57)	NE (NE)	NE (NE)	40	9.17 (25.02)	NE (NE)	NE (NE)	2.30 [-3.90, 8.50], 0.464	0.16 [-0.27, 0.59]
Day 29	40	5.83 (14.88)	5.83 (16.69)	0.23 (2.95)	37	8.77 (25.33)	7.21 (15.98)	0.44 (3.07)	-0.22 [-8.59, 8.15], 0.959	-0.01 [-0.46, 0.44]
Week 12	38	5.83 (14.88)	9.65 (23.13)	5.11 (3.00)	38	9.65 (25.60)	7.89 (18.07)	-0.50 (3.06)	5.61 [-2.84, 14.06], 0.192	0.30 [-0.16, 0.75]
Week 24	41	4.88 (14.07)	8.13 (17.92)	3.22 (2.93)	38	7.89 (23.80)	9.65 (15.32)	3.18 (3.04)	0.04 [-8.28, 8.35], 0.993	0.00 [-0.44, 0.44]
Week 36	42	5.56 (14.57)	7.94 (19.21)	2.20 (2.90)	31	5.38 (19.43)	8.60 (22.72)	3.43 (3.27)	-1.23 [-9.83, 7.38], 0.779	-0.07 [-0.53, 0.40]
Week 48	37	4.39 (13.80)	9.91 (15.45)	4.44 (3.04)	27	2.47 (8.90)	9.88 (18.06)	5.36 (3.48)	-0.92 [-9.96, 8.11], 0.841	-0.05 [-0.55, 0.45]
Week 60	35	5.56 (14.91)	5.71 (15.09)	0.44 (3.08)	29	5.75 (20.06)	10.34 (23.74)	5.53 (3.36)	-5.09 [-14.05, 3.87], 0.265	-0.28 [-0.77, 0.22]
Week 72	38	4.39 (13.80)	14.04 (22.77)	8.58 (3.01)	26	6.41 (21.12)	6.41 (16.38)	1.13 (3.49)	7.45 [-1.62, 16.51], 0.107	0.40 [-0.10, 0.91]
Week 84	36	5.56 (14.91)	11.11 (17.82)	5.88 (3.06)	21	7.94 (23.34)	14.29 (27.02)	8.42 (3.79)	-2.54 [-12.11, 7.03], 0.602	-0.14 [-0.68, 0.40]
Week 96	36	6.31 (15.39)	16.67 (21.82)	10.74 (3.06)	20	8.33 (23.88)	8.33 (18.34)	1.63 (3.86)	9.12 [-0.57, 18.80], 0.065	0.51 [-0.05, 1.06]
Week 108	33	5.05 (14.72)	11.11 (21.52)	4.90 (3.15)	17	9.80 (25.72)	7.84 (22.14)	1.46 (4.13)	3.44 [-6.78, 13.67], 0.509	0.19 [-0.39, 0.78]
Week 120	28	7.14 (16.62)	11.90 (24.37)	4.35 (3.34)	14	9.52 (27.51)	4.76 (17.82)	-1.91 (4.46)	6.26 [-4.67, 17.18], 0.261	0.36 [-0.29, 1.01]
Week 132	19	5.26 (16.72)	15.79 (25.74)	9.00 (3.87)	6	0.00 (0.00)	22.22 (27.22)	10.11 (6.54)	-1.10 [-15.98, 13.78], 0.884	-0.07 [-0.98, 0.85]
Week 144	17	7.84 (18.74)	15.69 (26.66)	8.24 (4.06)	6	0.00 (0.00)	22.22 (40.37)	9.04 (6.53)	-0.80 [-16.01, 14.42], 0.918	-0.05 [-0.98, 0.88]
Week 156	11	0.00 (0.00)	18.18 (31.14)	NE (NE)	2	0.00 (0.00)	33.33 (47.14)	NE (NE)	12.50 [-10.56, 35.57], 0.288	0.76 [-0.78, 2.29]
Week 168	9	3.70 (11.11)	11.11 (16.67)	13.79 (5.38)	5	0.00 (0.00)	20.00 (29.81)	11.81 (7.52)	1.98 [-15.57, 19.52], 0.825	0.12 [-0.98, 1.21]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:52

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	6.45 (15.91)	NE (NE)	7.24 (2.78)	43	3.88 (10.81)	NE (NE)	8.01 (2.40)	-0.78 [-8.11, 6.56], 0.833	-0.05 [-0.51, 0.41]
Day 29	30	6.67 (16.14)	12.22 (22.29)	5.69 (3.68)	40	4.17 (11.16)	11.67 (20.74)	7.06 (3.14)	-1.37 [-10.92, 8.18], 0.778	-0.07 [-0.54, 0.41]
Week 12	29	6.90 (16.38)	10.34 (20.13)	4.08 (3.72)	41	3.97 (10.93)	8.94 (21.11)	4.41 (3.12)	-0.33 [-9.91, 9.25], 0.946	-0.02 [-0.49, 0.46]
Week 24	27	7.41 (16.88)	9.88 (18.06)	4.62 (3.81)	43	3.88 (10.81)	7.75 (16.00)	3.70 (3.08)	0.92 [-8.75, 10.58], 0.852	0.05 [-0.44, 0.53]
Week 36	28	7.14 (16.62)	11.90 (24.37)	5.54 (3.76)	40	4.17 (11.16)	5.00 (16.10)	2.13 (3.15)	3.41 [-6.27, 13.09], 0.489	0.17 [-0.32, 0.65]
Week 48	26	2.56 (9.06)	12.82 (23.24)	9.76 (3.84)	39	4.27 (11.29)	8.55 (18.29)	5.85 (3.17)	3.91 [-5.91, 13.73], 0.434	0.20 [-0.30, 0.69]
Week 60	23	2.90 (9.60)	8.70 (18.03)	6.79 (3.98)	36	4.63 (11.69)	12.96 (27.92)	9.68 (3.25)	-2.88 [-13.01, 7.24], 0.575	-0.15 [-0.67, 0.38]
Week 72	25	2.67 (9.23)	9.33 (20.46)	6.61 (3.89)	32	4.17 (11.20)	13.54 (22.17)	9.64 (3.36)	-3.02 [-13.15, 7.11], 0.557	-0.15 [-0.68, 0.37]
Week 84	26	2.56 (9.06)	8.97 (17.78)	6.34 (3.85)	25	4.00 (11.06)	10.67 (24.94)	9.12 (3.63)	-2.78 [-13.20, 7.64], 0.600	-0.14 [-0.69, 0.41]
Week 96	24	2.78 (9.41)	11.11 (16.05)	8.28 (3.93)	25	5.33 (12.47)	13.33 (21.52)	10.09 (3.64)	-1.81 [-12.38, 8.77], 0.737	-0.09 [-0.65, 0.47]
Week 108	22	3.03 (9.81)	13.64 (19.68)	10.11 (4.03)	21	3.17 (10.03)	9.52 (21.46)	6.14 (3.86)	3.97 [-7.00, 14.94], 0.477	0.21 [-0.39, 0.81]
Week 120	19	3.51 (10.51)	15.79 (25.74)	12.53 (4.21)	16	2.08 (8.33)	12.50 (20.64)	7.59 (4.29)	4.93 [-6.85, 16.72], 0.411	0.27 [-0.40, 0.94]
Week 132	16	4.17 (11.39)	6.25 (18.13)	3.04 (4.45)	14	2.38 (8.91)	19.05 (25.20)	14.17 (4.49)	-11.12 [-23.56, 1.31], 0.079	-0.62 [-1.36, 0.11]
Week 144	14	4.76 (12.10)	14.29 (21.54)	10.68 (4.66)	10	3.33 (10.54)	23.33 (31.62)	14.59 (5.10)	-3.91 [-17.51, 9.68], 0.572	-0.23 [-1.04, 0.59]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:52

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	1.23 (6.42)	NE (NE)	NE (NE)	22	0.00 (0.00)	NE (NE)	NE (NE)	7.01 [-0.15, 14.17], 0.055	0.54 [-0.03, 1.12]
Day 29	26	1.28 (6.54)	7.69 (19.57)	8.28 (3.11)	21	0.00 (0.00)	6.35 (22.65)	5.75 (3.44)	2.53 [-6.69, 11.75], 0.588	0.16 [-0.42, 0.73]
Week 12	25	1.33 (6.67)	6.67 (16.67)	5.96 (3.16)	21	0.00 (0.00)	1.59 (7.27)	1.01 (3.44)	4.94 [-4.34, 14.23], 0.294	0.30 [-0.28, 0.89]
Week 24	25	1.33 (6.67)	9.33 (18.05)	9.67 (3.17)	21	0.00 (0.00)	1.59 (7.27)	1.35 (3.44)	8.32 [-0.98, 17.62], 0.079	0.51 [-0.08, 1.10]
Week 36	25	1.33 (6.67)	6.67 (13.61)	6.93 (3.17)	17	0.00 (0.00)	5.88 (13.10)	5.37 (3.68)	1.56 [-8.07, 11.20], 0.749	0.10 [-0.52, 0.71]
Week 48	20	1.59 (7.27)	5.00 (12.21)	6.04 (3.40)	16	0.00 (0.00)	2.08 (8.33)	2.22 (3.76)	3.83 [-6.23, 13.88], 0.453	0.24 [-0.42, 0.90]
Week 60	21	0.00 (0.00)	11.11 (19.25)	NE (NE)	16	0.00 (0.00)	4.17 (11.39)	NE (NE)	7.54 [-2.38, 17.46], 0.135	0.48 [-0.18, 1.14]
Week 72	21	0.00 (0.00)	7.94 (17.97)	NE (NE)	12	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	10.79 [0.31, 21.27], 0.044	0.71 [-0.02, 1.44]
Week 84	19	0.00 (0.00)	5.26 (12.49)	NE (NE)	13	0.00 (0.00)	2.56 (9.25)	NE (NE)	5.70 [-4.75, 16.14], 0.283	0.38 [-0.34, 1.09]
Week 96	20	0.00 (0.00)	6.67 (13.68)	NE (NE)	12	0.00 (0.00)	2.78 (9.62)	NE (NE)	6.84 [-3.70, 17.39], 0.202	0.45 [-0.27, 1.18]
Week 108	18	0.00 (0.00)	5.56 (12.78)	NE (NE)	9	0.00 (0.00)	3.70 (11.11)	NE (NE)	4.88 [-6.48, 16.24], 0.398	0.33 [-0.47, 1.14]
Week 120	14	0.00 (0.00)	4.76 (12.10)	NE (NE)	7	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	9.45 [-2.97, 21.88], 0.135	0.66 [-0.27, 1.59]
Week 132	11	0.00 (0.00)	9.09 (21.56)	NE (NE)	5	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	12.75 [-1.23, 26.72], 0.074	0.91 [-0.19, 2.02]
Week 144	7	0.00 (0.00)	14.29 (26.23)	NE (NE)	7	0.00 (0.00)	4.76 (12.60)	NE (NE)	12.02 [-1.84, 25.87], 0.089	0.85 [-0.24, 1.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:52

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)				Conventional NSAA + ADT (n=199)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	6.67 (15.42)	NE (NE)	3.55 (0.99)	106	8.18 (21.97)	NE (NE)	-1.00 (1.12)	4.55 [1.62, 7.49], 0.003	0.41 [0.14, 0.67]
Day 29	109	6.42 (15.37)	6.42 (16.02)	0.28 (1.47)	98	8.08 (22.38)	6.46 (18.94)	-0.38 (1.55)	0.66 [-3.53, 4.86], 0.756	0.04 [-0.23, 0.32]
Week 12	106	6.67 (15.51)	8.49 (20.09)	2.75 (1.49)	99	8.75 (22.63)	6.73 (15.78)	-0.60 (1.55)	3.35 [-0.86, 7.57], 0.119	0.22 [-0.06, 0.49]
Week 24	109	6.12 (15.16)	6.42 (15.37)	0.39 (1.47)	99	7.41 (21.59)	7.41 (17.53)	0.98 (1.55)	-0.59 [-4.78, 3.60], 0.783	-0.04 [-0.31, 0.23]
Week 36	106	5.35 (13.91)	9.43 (18.26)	4.20 (1.49)	91	6.96 (20.19)	5.49 (15.92)	-0.54 (1.60)	4.73 [0.45, 9.02], 0.030	0.31 [0.03, 0.59]
Week 48	99	5.00 (13.71)	8.08 (18.50)	2.91 (1.53)	84	5.95 (18.04)	5.56 (13.53)	0.09 (1.65)	2.82 [-1.58, 7.22], 0.209	0.19 [-0.11, 0.48]
Week 60	99	5.94 (14.45)	7.41 (15.47)	1.87 (1.52)	80	7.08 (21.01)	2.08 (8.12)	-3.56 (1.68)	5.43 [0.98, 9.88], 0.017	0.36 [0.06, 0.66]
Week 72	101	5.28 (13.93)	10.23 (18.70)	4.96 (1.51)	75	7.56 (21.63)	4.89 (13.08)	-0.85 (1.72)	5.81 [1.31, 10.30], 0.011	0.38 [0.08, 0.69]
Week 84	100	5.67 (14.26)	10.00 (20.38)	4.97 (1.52)	69	7.73 (22.25)	4.83 (13.13)	-0.54 (1.77)	5.50 [0.92, 10.09], 0.019	0.37 [0.06, 0.68]
Week 96	91	6.45 (14.95)	10.26 (22.05)	4.02 (1.57)	59	7.34 (20.59)	5.08 (12.09)	-0.51 (1.88)	4.53 [-0.27, 9.34], 0.064	0.31 [-0.02, 0.64]
Week 108	75	5.78 (13.83)	9.78 (21.06)	3.47 (1.69)	49	8.00 (21.88)	5.44 (14.19)	0.02 (2.03)	3.45 [-1.72, 8.63], 0.191	0.24 [-0.12, 0.60]
Week 120	71	5.63 (13.79)	7.04 (17.74)	1.20 (1.72)	49	6.12 (21.16)	4.08 (12.97)	-0.73 (2.02)	1.93 [-3.28, 7.15], 0.467	0.13 [-0.23, 0.50]
Week 132	57	6.32 (14.59)	9.94 (21.79)	3.51 (1.88)	34	3.92 (17.91)	4.90 (11.98)	0.09 (2.36)	3.43 [-2.49, 9.34], 0.256	0.24 [-0.18, 0.67]
Week 144	46	7.80 (15.87)	12.32 (26.63)	5.53 (2.06)	30	1.08 (5.99)	0.00 (0.00)	-3.12 (2.54)	8.65 [2.17, 15.14], 0.009	0.61 [0.14, 1.08]
Week 156	43	3.88 (10.81)	8.53 (17.96)	4.61 (2.14)	25	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-1.67 (2.89)	6.28 [-0.55, 13.12], 0.072	0.45 [-0.05, 0.95]
Week 168	44	5.19 (12.22)	5.30 (14.28)	0.89 (2.09)	28	0.00 (0.00)	1.19 (6.30)	-2.78 (2.72)	3.67 [-3.00, 10.34], 0.281	0.26 [-0.22, 0.73]
Week 180	34	3.92 (10.90)	13.73 (24.78)	9.35 (2.36)	16	0.00 (0.00)	4.17 (11.39)	2.50 (3.50)	6.85 [-1.20, 14.89], 0.095	0.50 [-0.10, 1.10]
Week 192	23	4.35 (11.48)	10.14 (18.63)	4.05 (2.79)	14	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-5.38 (3.77)	9.43 [0.47, 18.39], 0.039	0.68 [0.00, 1.37]
Week 204	18	3.70 (10.78)	9.26 (15.36)	4.94 (3.15)	9	0.00 (0.00)	3.70 (11.11)	-1.07 (4.61)	6.01 [-4.56, 16.58], 0.265	0.44 [-0.37, 1.25]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:52

TABLE 5.3.13.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Constipation (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	67 (45.3%)	81 (54.7%)	26.98 (1.80)	27.86 [14.23; 47.41]	1.02 [0.72; 1.46]	0.8921	0.8972
Conventional NSAA + ADT	148	60 (40.5%)	88 (59.5%)	25.00 (1.60)	27.86 [24.64; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	29 (61.7%)	18 (38.3%)	20.30 (2.25)	19.29 [11.07; 29.24]	0.95 [0.54; 1.69]	0.8707	0.8972
Conventional NSAA + ADT	47	21 (44.7%)	26 (55.3%)	13.67 (1.47)	13.83 [8.11; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	15.74 (2.59)	10.94 [5.45; 27.79]	1.55 [0.86; 2.80]	0.1429	0.2598
Conventional NSAA + ADT	50	22 (44.0%)	28 (56.0%)	23.59 (2.74)	27.53 [11.14; 41.40]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	14 (48.3%)	15 (51.7%)	25.73 (3.24)	27.83 [13.67; 42.05]	0.68 [0.30; 1.55]	0.3529	0.2598
Conventional NSAA + ADT	24	11 (45.8%)	13 (54.2%)	10.06 (1.62)	16.62 [2.76; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	59 (45.4%)	71 (54.6%)	27.58 (1.89)	30.39 [19.22; 47.41]	1.00 [0.68; 1.47]	0.9898	0.2598
Conventional NSAA + ADT	121	48 (39.7%)	73 (60.3%)	23.57 (1.66)	27.86 [13.83; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:53

TABLE 5.3.13.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	7.89 (16.45)	NE (NE)	3.25 (1.22)	131	9.16 (17.57)	NE (NE)	2.56 (1.27)	0.69 [-2.77, 4.16], 0.694	0.05 [-0.19, 0.29]
Day 29	125	7.73 (15.92)	10.13 (21.68)	2.27 (1.67)	122	9.02 (17.69)	10.93 (19.84)	2.40 (1.68)	-0.13 [-4.78, 4.52], 0.955	-0.01 [-0.26, 0.24]
Week 12	123	8.06 (16.66)	10.57 (20.16)	2.32 (1.68)	123	9.41 (17.81)	11.65 (19.08)	2.91 (1.68)	-0.59 [-5.25, 4.07], 0.803	-0.03 [-0.28, 0.22]
Week 24	119	8.06 (16.73)	13.73 (21.44)	5.83 (1.70)	124	9.60 (17.87)	11.83 (19.57)	3.60 (1.68)	2.24 [-2.45, 6.92], 0.349	0.12 [-0.13, 0.37]
Week 36	115	6.84 (14.87)	10.14 (22.15)	2.71 (1.72)	117	9.97 (18.19)	10.26 (17.76)	1.91 (1.71)	0.80 [-3.98, 5.57], 0.743	0.04 [-0.21, 0.30]
Week 48	109	7.34 (15.95)	10.40 (22.08)	2.54 (1.75)	112	10.12 (18.36)	12.50 (19.05)	4.08 (1.74)	-1.54 [-6.38, 3.30], 0.533	-0.08 [-0.35, 0.18]
Week 60	110	6.36 (14.63)	11.21 (21.78)	3.38 (1.74)	103	9.06 (17.59)	13.27 (19.99)	4.94 (1.79)	-1.56 [-6.46, 3.35], 0.533	-0.09 [-0.35, 0.18]
Week 72	109	6.73 (14.89)	9.48 (20.33)	2.03 (1.75)	93	9.32 (17.97)	12.90 (21.44)	3.78 (1.85)	-1.75 [-6.75, 3.25], 0.493	-0.10 [-0.37, 0.18]
Week 84	109	6.12 (14.46)	11.31 (22.32)	4.39 (1.75)	86	8.53 (17.85)	8.91 (16.51)	1.50 (1.90)	2.89 [-2.18, 7.96], 0.264	0.16 [-0.12, 0.44]
Week 96	99	6.33 (14.75)	10.77 (20.11)	3.56 (1.80)	76	8.77 (18.35)	8.33 (15.52)	0.32 (1.98)	3.25 [-2.01, 8.51], 0.226	0.18 [-0.12, 0.48]
Week 108	82	5.69 (13.66)	10.57 (19.51)	3.71 (1.93)	61	9.52 (19.33)	11.48 (18.14)	3.06 (2.15)	0.65 [-5.03, 6.33], 0.823	0.04 [-0.29, 0.37]
Week 120	75	5.70 (14.80)	11.56 (22.92)	5.61 (1.99)	58	10.34 (19.95)	13.79 (23.39)	4.58 (2.20)	1.03 [-4.80, 6.85], 0.729	0.06 [-0.28, 0.40]
Week 132	65	5.05 (13.39)	9.74 (19.30)	3.00 (2.10)	47	11.35 (20.00)	13.48 (22.69)	3.52 (2.39)	-0.51 [-6.81, 5.78], 0.873	-0.03 [-0.41, 0.34]
Week 144	51	7.19 (15.37)	10.46 (22.60)	3.14 (2.29)	41	7.14 (15.68)	8.94 (16.71)	0.66 (2.50)	2.47 [-4.18, 9.12], 0.466	0.15 [-0.26, 0.56]
Week 156	47	4.96 (12.00)	9.22 (17.99)	4.26 (2.38)	34	9.80 (17.46)	10.78 (22.80)	1.29 (2.71)	2.97 [-4.15, 10.09], 0.414	0.18 [-0.26, 0.62]
Week 168	48	4.67 (11.68)	8.33 (16.13)	2.61 (2.37)	33	8.08 (16.73)	11.11 (19.84)	1.37 (2.74)	1.24 [-5.86, 8.35], 0.732	0.08 [-0.37, 0.52]
Week 180	40	3.33 (10.13)	10.00 (21.62)	3.02 (2.62)	20	8.33 (14.81)	10.00 (15.67)	3.11 (3.40)	-0.09 [-8.54, 8.35], 0.983	-0.01 [-0.54, 0.53]
Week 192	24	4.17 (11.26)	9.72 (23.01)	2.63 (3.18)	14	11.90 (21.11)	11.90 (16.57)	1.12 (4.05)	1.51 [-8.71, 11.73], 0.772	0.10 [-0.56, 0.75]
Week 204	18	5.56 (12.78)	5.56 (12.78)	1.50 (3.59)	10	6.06 (13.48)	13.33 (23.31)	1.88 (4.78)	-0.37 [-11.92, 11.17], 0.949	-0.02 [-0.80, 0.75]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:54

TABLE 5.3.13.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	11.11 (24.04)	NE (NE) 5.51 (2.31)	40	10.00 (21.62)	NE (NE) 10.42 (2.68)	-4.91 [-11.96, 2.13], 0.169	-0.30 [-0.73, 0.14]
Day 29	39	11.67 (24.52)	17.09 (27.44) 6.38 (3.36)	37	10.53 (22.06)	16.22 (25.61) 5.64 (3.46)	0.74 [-8.75, 10.23], 0.878	0.03 [-0.42, 0.48]
Week 12	38	10.83 (24.33)	13.16 (23.94) 2.76 (3.39)	38	8.77 (20.04)	12.28 (22.49) 2.65 (3.43)	0.11 [-9.38, 9.60], 0.981	0.01 [-0.44, 0.45]
Week 24	41	10.57 (24.08)	17.07 (28.98) 6.78 (3.31)	38	10.53 (22.06)	19.30 (26.43) 8.67 (3.43)	-1.88 [-11.26, 7.49], 0.693	-0.09 [-0.53, 0.35]
Week 36	42	11.11 (24.04)	15.87 (25.75) 5.14 (3.29)	31	6.45 (13.39)	20.43 (26.77) 12.67 (3.71)	-7.53 [-17.30, 2.23], 0.130	-0.35 [-0.82, 0.11]
Week 48	36	11.40 (24.84)	13.89 (26.87) 3.11 (3.46)	27	6.17 (13.19)	14.81 (23.27) 7.32 (3.90)	-4.20 [-14.49, 6.09], 0.422	-0.20 [-0.70, 0.30]
Week 60	35	9.26 (20.49)	17.14 (24.75) 8.04 (3.49)	29	6.90 (13.74)	19.54 (24.43) 11.85 (3.80)	-3.81 [-13.96, 6.34], 0.461	-0.18 [-0.68, 0.31]
Week 72	38	10.53 (24.64)	19.30 (30.64) 8.41 (3.39)	26	7.69 (14.32)	19.23 (26.95) 12.13 (3.95)	-3.73 [-13.97, 6.52], 0.475	-0.18 [-0.68, 0.32]
Week 84	36	8.33 (20.12)	12.04 (22.75) 3.27 (3.46)	21	9.52 (15.43)	20.63 (30.69) 12.63 (4.27)	-9.36 [-20.16, 1.43], 0.089	-0.46 [-1.01, 0.08]
Week 96	35	11.71 (25.11)	11.43 (24.18) 1.54 (3.49)	20	8.33 (14.81)	21.67 (24.84) 14.05 (4.35)	-12.50 [-23.47, -1.54], 0.025	-0.62 [-1.18, -0.06]
Week 108	33	12.12 (26.11)	15.15 (27.75) 2.98 (3.57)	17	9.80 (15.66)	27.45 (33.82) 16.38 (4.63)	-13.40 [-24.89, -1.91], 0.022	-0.67 [-1.27, -0.07]
Week 120	28	14.29 (27.86)	16.67 (29.40) 2.76 (3.80)	14	7.14 (14.19)	16.67 (25.32) 8.67 (5.02)	-5.91 [-18.32, 6.50], 0.350	-0.30 [-0.94, 0.35]
Week 132	19	10.53 (24.98)	19.30 (27.92) 6.74 (4.36)	6	5.56 (13.61)	33.33 (42.16) 17.07 (7.26)	-10.33 [-26.98, 6.33], 0.224	-0.55 [-1.48, 0.38]
Week 144	17	13.73 (26.51)	19.61 (29.01) 6.85 (4.60)	6	5.56 (13.61)	16.67 (40.82) 10.28 (7.27)	-3.43 [-20.40, 13.54], 0.691	-0.18 [-1.11, 0.75]
Week 156	11	6.06 (13.48)	27.27 (32.72) 17.88 (5.62)	2	16.67 (23.57)	33.33 (47.14) 7.68 (12.28)	10.20 [-16.75, 37.15], 0.458	0.53 [-0.99, 2.05]
Week 168	9	7.41 (14.70)	7.41 (14.70) -0.01 (6.01)	5	6.67 (14.91)	20.00 (29.81) 8.68 (7.94)	-8.68 [-28.08, 10.71], 0.380	-0.46 [-1.56, 0.65]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:54

TABLE 5.3.13.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	31	6.45 (13.39)	NE (NE) / 8.93 (2.52)	43	8.53 (16.42)	NE (NE) / 6.11 (2.21)	2.82 [-3.88, 9.52], 0.405	0.19 [-0.27, 0.66]
Day 29	30	6.67 (13.56)	14.44 (22.63) / 7.01 (3.85)	40	8.33 (16.45)	9.17 (19.95) / 1.42 (3.32)	5.59 [-4.42, 15.60], 0.272	0.26 [-0.21, 0.74]
Week 12	29	6.90 (13.74)	12.64 (18.72) / 4.73 (3.90)	41	8.73 (16.56)	9.76 (20.06) / 1.24 (3.29)	3.49 [-6.56, 13.54], 0.495	0.16 [-0.31, 0.64]
Week 24	27	6.17 (13.19)	20.99 (20.98) / 13.39 (4.01)	43	8.53 (16.42)	11.63 (26.11) / 3.74 (3.23)	9.65 [-0.50, 19.80], 0.062	0.45 [-0.03, 0.94]
Week 36	28	5.95 (13.00)	9.52 (15.33) / 2.02 (3.96)	40	9.17 (16.86)	10.00 (21.62) / 2.89 (3.33)	-0.86 [-11.07, 9.34], 0.868	-0.04 [-0.52, 0.44]
Week 48	26	5.13 (12.26)	15.38 (21.56) / 7.71 (4.09)	39	9.40 (17.01)	13.68 (22.58) / 6.51 (3.36)	1.20 [-9.26, 11.65], 0.822	0.06 [-0.44, 0.55]
Week 60	23	4.35 (11.48)	17.39 (22.18) / 10.32 (4.29)	36	10.19 (17.49)	13.89 (21.64) / 6.18 (3.48)	4.13 [-6.80, 15.07], 0.458	0.20 [-0.33, 0.72]
Week 72	25	5.33 (12.47)	14.67 (16.89) / 7.30 (4.15)	32	9.37 (17.42)	15.63 (26.75) / 7.02 (3.63)	0.29 [-10.59, 11.16], 0.959	0.01 [-0.51, 0.54]
Week 84	26	5.13 (12.26)	15.38 (19.39) / 8.21 (4.09)	25	8.00 (17.43)	8.00 (19.91) / 3.64 (3.98)	4.56 [-6.68, 15.81], 0.425	0.22 [-0.33, 0.77]
Week 96	24	5.56 (12.69)	15.28 (16.97) / 7.40 (4.21)	25	8.00 (17.43)	12.00 (18.95) / 5.84 (3.98)	1.56 [-9.85, 12.96], 0.789	0.08 [-0.49, 0.64]
Week 108	22	6.06 (13.16)	16.67 (22.42) / 9.90 (4.34)	21	9.52 (18.69)	17.46 (27.12) / 9.05 (4.29)	0.85 [-11.18, 12.88], 0.890	0.04 [-0.56, 0.64]
Week 120	19	3.51 (10.51)	19.30 (27.92) / 18.42 (4.66)	16	12.50 (20.64)	25.00 (31.03) / 11.68 (4.88)	6.74 [-6.74, 20.21], 0.327	0.32 [-0.34, 0.99]
Week 132	16	4.17 (11.39)	14.58 (24.25) / 13.09 (4.96)	14	14.29 (21.54)	28.57 (36.65) / 13.11 (5.24)	-0.01 [-14.44, 14.42], 0.999	0.00 [-0.72, 0.72]
Week 144	14	4.76 (12.10)	9.52 (20.37) / 6.65 (5.25)	10	10.00 (16.10)	20.00 (35.83) / 7.17 (5.92)	-0.52 [-16.18, 15.15], 0.948	-0.03 [-0.84, 0.79]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:54

TABLE 5.3.13.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Constipation - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	6.17 (16.11)	NE (NE) / 1.65 (2.37)	22	4.55 (11.71)	NE (NE) / 7.22 (2.67)	-5.57 [-12.76, 1.62], 0.126	-0.43 [-1.00, 0.14]
Day 29	26	6.41 (16.38)	6.41 (13.40) / 0.39 (3.19)	21	4.76 (11.95)	14.29 (22.54) / 9.07 (3.55)	-8.68 [-18.12, 0.77], 0.071	-0.52 [-1.10, 0.07]
Week 12	25	6.67 (16.67)	9.33 (20.46) / 3.28 (3.25)	21	4.76 (11.95)	14.29 (19.92) / 9.02 (3.55)	-5.75 [-15.26, 3.77], 0.235	-0.34 [-0.93, 0.24]
Week 24	24	6.67 (16.67)	4.17 (14.95) / -0.22 (3.30)	20	4.76 (11.95)	11.67 (16.31) / 7.92 (3.62)	-8.14 [-17.79, 1.51], 0.098	-0.49 [-1.09, 0.11]
Week 36	24	6.67 (16.67)	2.78 (9.41) / -1.78 (3.30)	17	5.88 (13.10)	15.69 (17.15) / 9.66 (3.81)	-11.44 [-21.40, -1.48], 0.025	-0.70 [-1.34, -0.06]
Week 48	21	7.94 (17.97)	7.94 (23.34) / 0.43 (3.45)	16	6.25 (13.44)	14.58 (20.97) / 8.43 (3.90)	-8.00 [-18.26, 2.26], 0.126	-0.50 [-1.16, 0.16]
Week 60	21	4.55 (11.71)	7.94 (17.97) / 2.93 (3.44)	16	6.25 (13.44)	18.75 (20.97) / 13.14 (3.90)	-10.20 [-20.47, 0.06], 0.051	-0.63 [-1.30, 0.03]
Week 72	21	4.76 (11.95)	4.76 (11.95) / -0.14 (3.44)	12	8.33 (15.08)	13.89 (17.16) / 10.47 (4.34)	-10.61 [-21.54, 0.33], 0.057	-0.67 [-1.40, 0.06]
Week 84	19	3.51 (10.51)	3.51 (15.29) / -0.57 (3.57)	13	7.69 (14.62)	10.26 (16.01) / 6.14 (4.22)	-6.72 [-17.66, 4.22], 0.228	-0.42 [-1.14, 0.29]
Week 96	20	3.33 (10.26)	5.00 (16.31) / 0.31 (3.51)	12	8.33 (15.08)	13.89 (17.16) / 9.12 (4.35)	-8.81 [-19.90, 2.28], 0.119	-0.55 [-1.28, 0.17]
Week 108	18	1.85 (7.86)	7.41 (18.28) / 3.30 (3.69)	9	11.11 (16.67)	14.81 (17.57) / 1.78 (4.98)	1.52 [-10.97, 14.01], 0.811	0.09 [-0.71, 0.90]
Week 120	14	2.38 (8.91)	4.76 (12.10) / 2.60 (4.02)	7	4.76 (12.60)	14.29 (17.82) / 4.32 (5.29)	-1.72 [-14.78, 11.34], 0.796	-0.11 [-1.02, 0.79]
Week 132	11	0.00 (0.00)	0.00 (0.00) / 6.34 (4.81)	5	6.67 (14.91)	13.33 (29.81) / 2.09 (6.12)	4.25 [-11.43, 19.93], 0.594	0.27 [-0.79, 1.33]
Week 144	7	0.00 (0.00)	4.76 (12.60) / 4.59 (5.55)	7	4.76 (12.60)	9.52 (16.27) / 2.73 (5.29)	1.86 [-13.17, 16.89], 0.808	0.12 [-0.93, 1.17]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:54

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	115	9.86 (20.22)	NE (NE) 3.12 (1.40)	106	10.69 (20.34)	NE (NE) 2.65 (1.53)	0.47 [-3.61, 4.55], 0.822	0.03 [-0.23, 0.29]
Day 29	108	9.79 (19.93)	12.35 (25.21) 2.91 (1.87)	98	10.77 (20.66)	12.93 (21.74) 2.45 (1.96)	0.46 [-4.85, 5.78], 0.865	0.02 [-0.25, 0.30]
Week 12	107	9.70 (20.37)	11.21 (21.93) 1.77 (1.88)	99	10.44 (20.00)	12.12 (19.89) 1.85 (1.95)	-0.08 [-5.39, 5.23], 0.976	0.00 [-0.28, 0.27]
Week 24	109	9.79 (20.44)	15.29 (25.06) 5.51 (1.87)	99	11.45 (20.84)	14.81 (20.33) 4.48 (1.96)	1.02 [-4.28, 6.33], 0.705	0.05 [-0.22, 0.32]
Week 36	105	8.81 (19.14)	14.29 (26.50) 4.86 (1.89)	91	9.89 (18.25)	12.82 (20.35) 3.37 (2.01)	1.49 [-3.91, 6.90], 0.588	0.08 [-0.20, 0.36]
Week 48	98	9.33 (20.15)	10.88 (23.82) 1.87 (1.92)	84	9.92 (18.50)	12.30 (18.50) 2.91 (2.06)	-1.04 [-6.57, 4.49], 0.713	-0.05 [-0.35, 0.24]
Week 60	101	8.25 (17.89)	12.54 (23.50) 3.47 (1.91)	80	8.33 (17.19)	14.17 (21.07) 4.85 (2.09)	-1.38 [-6.93, 4.18], 0.626	-0.07 [-0.37, 0.22]
Week 72	101	8.91 (19.94)	12.87 (26.65) 3.53 (1.91)	75	8.89 (17.62)	13.78 (21.98) 4.02 (2.13)	-0.49 [-6.11, 5.12], 0.864	-0.03 [-0.32, 0.27]
Week 84	100	7.67 (17.64)	12.00 (23.93) 4.06 (1.92)	69	9.18 (17.97)	12.56 (21.47) 3.02 (2.19)	1.04 [-4.67, 6.75], 0.721	0.06 [-0.25, 0.36]
Week 96	90	9.32 (20.48)	11.11 (22.90) 2.50 (1.97)	59	9.04 (18.39)	10.17 (18.83) 0.69 (2.30)	1.80 [-4.15, 7.76], 0.552	0.10 [-0.23, 0.43]
Week 108	75	9.33 (20.91)	11.56 (22.92) 1.75 (2.09)	48	9.33 (19.10)	13.89 (22.63) 4.64 (2.47)	-2.89 [-9.24, 3.46], 0.372	-0.16 [-0.53, 0.20]
Week 120	70	10.33 (22.25)	12.86 (25.56) 2.39 (2.13)	49	9.52 (19.25)	10.88 (20.85) 1.84 (2.46)	0.55 [-5.83, 6.93], 0.866	0.03 [-0.33, 0.40]
Week 132	57	8.05 (19.05)	13.45 (22.59) 2.32 (2.29)	34	9.80 (19.30)	10.78 (17.83) 1.18 (2.81)	1.14 [-5.97, 8.25], 0.754	0.07 [-0.36, 0.49]
Week 144	47	11.35 (21.17)	14.89 (26.75) 4.22 (2.45)	30	6.45 (15.91)	6.67 (13.56) -0.07 (2.96)	4.30 [-3.26, 11.85], 0.265	0.26 [-0.20, 0.72]
Week 156	43	6.20 (13.12)	12.40 (20.60) 4.44 (2.55)	25	9.33 (18.05)	9.33 (20.46) 1.94 (3.17)	2.50 [-5.48, 10.49], 0.539	0.15 [-0.34, 0.65]
Week 168	43	6.67 (13.48)	9.30 (16.79) 1.29 (2.54)	28	7.14 (16.62)	10.71 (20.39) 3.00 (3.04)	-1.70 [-9.45, 6.04], 0.666	-0.10 [-0.58, 0.37]
Week 180	34	6.86 (19.73)	15.69 (27.51) 4.37 (2.78)	17	7.84 (14.57)	7.84 (14.57) 1.80 (3.73)	2.57 [-6.54, 11.68], 0.580	0.16 [-0.42, 0.74]
Week 192	23	8.70 (22.96)	15.94 (29.93) 3.88 (3.24)	14	11.90 (21.11)	11.90 (16.57) 1.17 (4.07)	2.71 [-7.51, 12.92], 0.604	0.17 [-0.49, 0.84]
Week 204	18	11.11 (25.57)	11.11 (25.57) 0.99 (3.61)	9	6.67 (14.05)	14.81 (24.22) 4.59 (5.00)	-3.60 [-15.75, 8.54], 0.561	-0.23 [-1.03, 0.57]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:55

TABLE 5.3.14.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	55 (37.2%)	93 (62.8%)	32.73 (2.07)	52.44 [28.09; NE]	0.95 [0.65; 1.39]	0.8007	0.7636
Conventional NSAA + ADT	148	55 (37.2%)	93 (62.8%)	23.13 (1.36)	NE [16.79; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	18 (38.3%)	29 (61.7%)	26.08 (2.49)	38.64 [13.96; NE]	0.80 [0.41; 1.54]	0.5043	0.7636
Conventional NSAA + ADT	47	18 (38.3%)	29 (61.7%)	22.01 (2.21)	30.62 [16.66; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	15 (41.7%)	21 (58.3%)	22.86 (2.78)	36.11 [10.87; NE]	0.73 [0.38; 1.39]	0.3365	0.6756
Conventional NSAA + ADT	50	24 (48.0%)	26 (52.0%)	18.05 (2.30)	16.66 [2.99; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	9 (31.0%)	20 (69.0%)	30.37 (3.63)	42.05 [11.14; NE]	1.01 [0.37; 2.72]	0.9914	0.6756
Conventional NSAA + ADT	24	7 (29.2%)	17 (70.8%)	20.74 (1.83)	NE [17.61; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	49 (37.7%)	81 (62.3%)	32.99 (2.18)	52.44 [28.09; NE]	1.03 [0.68; 1.55]	0.9039	0.6756
Conventional NSAA + ADT	121	42 (34.7%)	79 (65.3%)	24.06 (1.48)	NE [24.64; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:55

TABLE 5.3.14.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	6.87 (15.31)	NE (NE)	2.38 (0.96)	131	7.12 (16.02)	NE (NE)	0.13 (1.01)	2.25 [-0.50, 5.00], 0.108	0.20 [-0.04, 0.44]
Day 29	125	7.20 (15.60)	7.73 (16.47)	1.03 (1.36)	122	7.38 (16.33)	7.92 (15.48)	1.06 (1.37)	-0.02 [-3.82, 3.77], 0.990	0.00 [-0.25, 0.25]
Week 12	123	6.99 (15.49)	10.30 (20.53)	3.47 (1.37)	124	6.99 (16.06)	7.80 (16.52)	1.20 (1.37)	2.27 [-1.53, 6.07], 0.241	0.15 [-0.10, 0.40]
Week 24	120	6.39 (15.15)	8.61 (18.08)	2.18 (1.38)	125	6.93 (16.01)	5.87 (14.70)	-0.84 (1.36)	3.01 [-0.80, 6.82], 0.121	0.20 [-0.05, 0.45]
Week 36	116	6.27 (14.47)	7.76 (17.78)	1.74 (1.40)	117	6.55 (15.93)	6.55 (14.01)	0.01 (1.40)	1.73 [-2.15, 5.60], 0.382	0.11 [-0.14, 0.37]
Week 48	109	5.81 (14.23)	7.34 (18.90)	1.93 (1.43)	112	6.25 (15.84)	7.44 (13.94)	0.92 (1.42)	1.01 [-2.94, 4.96], 0.616	0.07 [-0.20, 0.33]
Week 60	110	5.76 (14.18)	7.58 (17.87)	1.89 (1.42)	102	6.47 (16.21)	6.54 (13.30)	0.00 (1.47)	1.89 [-2.12, 5.90], 0.356	0.13 [-0.14, 0.40]
Week 72	109	5.50 (13.99)	7.95 (17.51)	2.33 (1.43)	93	6.45 (16.49)	7.17 (16.19)	0.98 (1.51)	1.35 [-2.74, 5.43], 0.518	0.09 [-0.19, 0.37]
Week 84	109	5.50 (13.99)	8.56 (17.80)	2.68 (1.43)	86	5.43 (14.34)	5.81 (14.63)	0.73 (1.56)	1.95 [-2.20, 6.09], 0.357	0.13 [-0.15, 0.42]
Week 96	100	5.67 (14.26)	8.00 (17.16)	1.91 (1.47)	76	7.46 (17.72)	5.70 (12.64)	-0.54 (1.63)	2.45 [-1.86, 6.76], 0.265	0.17 [-0.13, 0.47]
Week 108	82	4.88 (12.96)	6.91 (16.34)	1.66 (1.58)	63	6.88 (18.12)	7.94 (15.51)	1.06 (1.75)	0.59 [-4.03, 5.22], 0.801	0.04 [-0.29, 0.37]
Week 120	76	5.70 (13.76)	6.58 (17.23)	1.73 (1.62)	58	8.05 (19.05)	8.62 (17.17)	1.48 (1.81)	0.25 [-4.52, 5.02], 0.919	0.02 [-0.32, 0.36]
Week 132	66	6.06 (14.21)	7.58 (18.30)	0.93 (1.71)	47	8.51 (18.99)	9.22 (16.60)	0.99 (1.97)	-0.06 [-5.18, 5.06], 0.982	0.00 [-0.38, 0.37]
Week 144	49	5.88 (14.46)	10.88 (22.96)	2.98 (1.92)	40	10.32 (20.15)	5.83 (14.88)	-1.52 (2.11)	4.50 [-1.10, 10.10], 0.115	0.33 [-0.09, 0.75]
Week 156	47	5.67 (14.44)	7.80 (14.27)	2.33 (1.96)	34	7.84 (16.53)	7.84 (21.80)	1.44 (2.25)	0.88 [-4.96, 6.73], 0.767	0.07 [-0.38, 0.51]
Week 168	50	5.33 (14.06)	8.67 (18.82)	3.38 (1.91)	33	7.07 (16.15)	5.05 (14.72)	-1.84 (2.27)	5.22 [-0.61, 11.04], 0.079	0.39 [-0.05, 0.83]
Week 180	40	6.67 (15.47)	8.33 (18.10)	1.75 (2.09)	20	6.67 (13.68)	10.00 (15.67)	3.61 (2.83)	-1.86 [-8.76, 5.04], 0.597	-0.14 [-0.68, 0.39]
Week 192	24	5.56 (12.69)	13.89 (27.66)	6.24 (2.61)	14	9.52 (15.63)	4.76 (12.10)	-5.09 (3.37)	11.32 [2.95, 19.70], 0.008	0.87 [0.19, 1.56]
Week 204	18	5.56 (12.78)	9.26 (15.36)	2.73 (2.97)	11	3.03 (10.05)	6.06 (13.48)	-1.37 (3.79)	4.10 [-5.29, 13.49], 0.392	0.32 [-0.44, 1.07]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:56

TABLE 5.3.14.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 -Diarrhoea - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	2.38 (8.69)	NE (NE)	0.77 (1.08)	40	5.83 (14.88)	NE (NE)	1.83 (1.35)	-1.06 [-4.49, 2.37], 0.540	-0.13 [-0.57, 0.30]
Day 29	40	1.67 (7.36)	3.33 (10.13)	0.37 (1.89)	38	6.14 (15.22)	6.14 (15.22)	1.55 (1.95)	-1.18 [-6.55, 4.19], 0.665	-0.10 [-0.54, 0.35]
Week 12	40	2.50 (8.89)	3.33 (10.13)	-0.01 (1.88)	38	6.14 (15.22)	5.26 (14.55)	1.92 (1.95)	-1.93 [-7.27, 3.41], 0.478	-0.16 [-0.60, 0.29]
Week 24	41	2.44 (8.79)	3.25 (10.01)	0.04 (1.86)	38	6.14 (15.22)	5.26 (16.49)	0.98 (1.95)	-0.94 [-6.26, 4.38], 0.728	-0.08 [-0.52, 0.36]
Week 36	42	2.38 (8.69)	7.14 (13.84)	4.32 (1.85)	31	3.23 (10.02)	5.38 (12.46)	2.04 (2.11)	2.28 [-3.23, 7.79], 0.417	0.19 [-0.28, 0.66]
Week 48	38	2.63 (9.11)	5.26 (12.32)	2.38 (1.92)	26	3.70 (10.68)	5.13 (15.47)	1.33 (2.28)	1.05 [-4.82, 6.92], 0.725	0.09 [-0.41, 0.59]
Week 60	36	2.78 (9.34)	5.56 (12.60)	2.62 (1.96)	28	3.45 (10.33)	1.19 (6.30)	-1.14 (2.21)	3.75 [-2.06, 9.56], 0.205	0.32 [-0.18, 0.81]
Week 72	38	1.75 (7.54)	4.39 (11.42)	0.78 (1.94)	26	3.85 (10.86)	7.69 (14.32)	5.07 (2.28)	-4.29 [-10.18, 1.61], 0.154	-0.36 [-0.86, 0.14]
Week 84	36	2.78 (9.34)	3.70 (10.62)	1.17 (1.97)	21	1.59 (7.27)	3.17 (10.03)	1.15 (2.53)	0.02 [-6.24, 6.29], 0.994	0.00 [-0.54, 0.54]
Week 96	37	2.70 (9.22)	4.50 (13.97)	1.49 (1.94)	20	1.67 (7.45)	0.00 (0.00)	-1.63 (2.58)	3.12 [-3.21, 9.44], 0.334	0.26 [-0.28, 0.81]
Week 108	32	3.03 (9.73)	2.08 (8.20)	-1.23 (2.06)	17	3.92 (11.07)	5.88 (13.10)	3.79 (2.76)	-5.02 [-11.79, 1.75], 0.146	-0.43 [-1.02, 0.17]
Week 120	28	3.57 (10.50)	2.38 (8.74)	-0.35 (2.18)	14	4.76 (12.10)	4.76 (12.10)	2.83 (3.02)	-3.18 [-10.50, 4.14], 0.394	-0.27 [-0.92, 0.37]
Week 132	19	3.51 (10.51)	7.02 (13.96)	2.89 (2.59)	6	11.11 (17.21)	11.11 (27.22)	4.66 (4.69)	-1.78 [-12.30, 8.74], 0.740	-0.15 [-1.07, 0.77]
Week 144	17	5.88 (13.10)	1.96 (8.08)	-2.13 (2.76)	6	5.56 (13.61)	5.56 (13.61)	3.87 (4.50)	-6.00 [-16.31, 4.31], 0.254	-0.52 [-1.46, 0.42]
Week 156	11	3.03 (10.05)	3.03 (10.05)	-2.11 (3.34)	2	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-4.38 (7.70)	2.27 [-14.17, 18.71], 0.786	0.19 [-1.31, 1.70]
Week 168	9	7.41 (14.70)	3.70 (11.11)	1.33 (3.76)	5	6.67 (14.91)	6.67 (14.91)	5.44 (4.94)	-4.11 [-16.14, 7.91], 0.502	-0.35 [-1.45, 0.75]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:56

TABLE 5.3.14.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 -Diarrhoea - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	7.53 (16.58)	NE (NE) / 3.94 (2.05)	43	6.98 (15.53)	NE (NE) / 2.92 (1.80)	1.03 [-4.41, 6.47], 0.708	0.09 [-0.38, 0.55]
Day 29	30	7.78 (16.80)	12.22 (20.50) / 4.84 (3.00)	40	7.50 (15.99)	13.33 (18.18) / 5.95 (2.58)	-1.11 [-8.89, 6.67], 0.779	-0.07 [-0.54, 0.41]
Week 12	28	8.05 (17.03)	10.71 (20.39) / 3.20 (3.07)	42	6.35 (15.16)	11.90 (21.87) / 5.41 (2.53)	-2.20 [-10.04, 5.63], 0.580	-0.13 [-0.61, 0.35]
Week 24	27	6.17 (16.11)	9.88 (18.06) / 1.78 (3.11)	43	6.98 (15.53)	6.98 (15.53) / 0.07 (2.51)	1.71 [-6.16, 9.59], 0.669	0.10 [-0.38, 0.59]
Week 36	28	7.14 (16.62)	13.10 (20.96) / 5.31 (3.07)	40	6.67 (15.47)	5.00 (12.05) / -1.16 (2.58)	6.47 [-1.43, 14.36], 0.108	0.39 [-0.10, 0.88]
Week 48	26	7.69 (17.15)	12.82 (25.08) / 5.79 (3.16)	38	6.84 (15.63)	11.40 (17.80) / 4.60 (2.63)	1.19 [-6.89, 9.27], 0.772	0.07 [-0.43, 0.57]
Week 60	23	5.80 (16.37)	10.14 (18.63) / 4.33 (3.30)	35	6.48 (15.57)	7.62 (14.20) / 1.76 (2.71)	2.57 [-5.82, 10.96], 0.547	0.16 [-0.37, 0.69]
Week 72	25	6.67 (16.67)	9.33 (20.46) / 3.19 (3.20)	32	5.21 (14.93)	8.33 (16.93) / 2.85 (2.80)	0.34 [-8.03, 8.71], 0.936	0.02 [-0.50, 0.54]
Week 84	26	6.41 (16.38)	10.26 (18.30) / 4.40 (3.16)	25	4.00 (11.06)	5.33 (12.47) / 1.69 (3.09)	2.71 [-5.97, 11.38], 0.540	0.17 [-0.38, 0.72]
Week 96	24	5.56 (16.05)	8.33 (17.72) / 2.86 (3.25)	25	6.67 (16.67)	4.00 (11.06) / -0.57 (3.06)	3.44 [-5.35, 12.22], 0.442	0.22 [-0.35, 0.78]
Week 108	22	6.06 (16.70)	9.09 (18.35) / 2.95 (3.35)	21	6.35 (17.06)	4.76 (11.95) / 0.26 (3.28)	2.69 [-6.52, 11.90], 0.566	0.17 [-0.43, 0.77]
Week 120	19	8.77 (18.73)	12.28 (25.36) / 6.19 (3.54)	16	6.25 (18.13)	14.58 (20.97) / 8.67 (3.66)	-2.47 [-12.48, 7.54], 0.627	-0.16 [-0.83, 0.51]
Week 132	16	8.33 (19.25)	8.33 (19.25) / 2.07 (3.78)	14	7.14 (19.30)	14.29 (21.54) / 6.58 (3.87)	-4.51 [-15.13, 6.10], 0.404	-0.30 [-1.02, 0.42]
Week 144	14	7.14 (19.30)	11.90 (21.11) / 4.36 (3.97)	9	10.00 (22.50)	11.11 (16.67) / 1.82 (4.71)	2.54 [-9.56, 14.63], 0.681	0.17 [-0.67, 1.01]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:56

TABLE 5.3.14.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 - Diarrhoea - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	3.70 (10.68)	NE (NE)	-1.59 (1.21)	22	7.58 (17.61)	NE (NE)	-1.57 (1.44)	-0.02 [-3.84, 3.81], 0.993	0.00 [-0.57, 0.56]
Day 29	26	3.85 (10.86)	1.28 (6.54)	-3.78 (2.24)	21	7.94 (17.97)	3.17 (10.03)	-2.52 (2.51)	-1.26 [-7.91, 5.40], 0.710	-0.11 [-0.68, 0.47]
Week 12	25	2.67 (9.23)	2.67 (9.23)	-1.97 (2.30)	21	7.94 (17.97)	4.76 (11.95)	-1.23 (2.51)	-0.75 [-7.51, 6.02], 0.828	-0.06 [-0.64, 0.52]
Week 24	25	2.67 (9.23)	6.67 (16.67)	1.78 (2.30)	21	7.94 (17.97)	3.17 (10.03)	-2.44 (2.51)	4.22 [-2.55, 10.99], 0.221	0.36 [-0.23, 0.94]
Week 36	25	2.67 (9.23)	4.00 (11.06)	-1.16 (2.31)	17	7.84 (18.74)	3.92 (11.07)	-1.74 (2.77)	0.58 [-6.57, 7.73], 0.873	0.05 [-0.57, 0.67]
Week 48	21	1.59 (7.27)	7.94 (23.34)	2.57 (2.52)	16	8.33 (19.25)	2.08 (8.33)	-3.70 (2.86)	6.27 [-1.34, 13.88], 0.106	0.52 [-0.14, 1.19]
Week 60	22	3.03 (9.81)	3.03 (9.81)	-1.61 (2.44)	16	8.33 (19.25)	2.08 (8.33)	-3.72 (2.86)	2.11 [-5.34, 9.56], 0.578	0.18 [-0.47, 0.82]
Week 72	21	3.17 (10.03)	3.17 (10.03)	-1.80 (2.49)	12	8.33 (20.72)	11.11 (16.41)	6.11 (3.26)	-7.91 [-16.04, 0.22], 0.056	-0.67 [-1.40, 0.05]
Week 84	19	3.51 (10.51)	1.75 (7.65)	-1.97 (2.60)	13	7.69 (19.97)	2.56 (9.25)	-2.63 (3.14)	0.67 [-7.38, 8.72], 0.871	0.06 [-0.65, 0.76]
Week 96	20	3.33 (10.26)	3.33 (10.26)	-1.20 (2.54)	12	8.33 (20.72)	5.56 (12.97)	1.05 (3.26)	-2.26 [-10.45, 5.93], 0.588	-0.19 [-0.91, 0.52]
Week 108	17	3.70 (10.78)	3.92 (11.07)	-0.13 (2.73)	9	11.11 (23.57)	11.11 (16.67)	3.67 (3.79)	-3.80 [-13.05, 5.44], 0.419	-0.32 [-1.13, 0.49]
Week 120	14	2.38 (8.91)	0.00 (0.00)	-3.88 (3.01)	7	14.29 (26.23)	0.00 (0.00)	-5.46 (4.38)	1.58 [-9.09, 12.25], 0.771	0.13 [-0.78, 1.04]
Week 132	11	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-3.79 (3.83)	5	6.67 (14.91)	0.00 (0.00)	-5.80 (4.93)	2.01 [-10.55, 14.57], 0.753	0.16 [-0.90, 1.22]
Week 144	7	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-3.69 (4.22)	7	14.29 (26.23)	4.76 (12.60)	-1.99 (4.44)	-1.69 [-14.15, 10.77], 0.789	-0.13 [-1.18, 0.92]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:57

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	5.80 (14.14)	NE (NE) 2.09 (0.95)	106	6.60 (15.55)	NE (NE) 0.30 (1.05)	1.80 [-0.98, 4.57], 0.204	0.17 [-0.09, 0.43]
Day 29	109	5.81 (14.23)	6.42 (14.68) 0.81 (1.38)	99	6.73 (15.78)	6.06 (14.57) 0.02 (1.44)	0.78 [-3.13, 4.70], 0.694	0.05 [-0.22, 0.33]
Week 12	110	6.06 (14.41)	9.39 (19.75) 3.68 (1.37)	99	6.73 (15.78)	5.72 (13.50) -0.23 (1.44)	3.91 [-0.00, 7.82], 0.050	0.27 [0.00, 0.54]
Week 24	109	5.81 (14.23)	6.73 (16.22) 1.56 (1.38)	99	6.40 (15.56)	5.72 (15.82) -0.20 (1.44)	1.75 [-2.16, 5.67], 0.380	0.12 [-0.15, 0.39]
Week 36	105	5.35 (13.12)	6.98 (16.47) 2.32 (1.39)	91	5.13 (13.99)	7.33 (14.74) 1.68 (1.49)	0.63 [-3.37, 4.64], 0.757	0.04 [-0.24, 0.32]
Week 48	100	5.00 (12.87)	5.00 (12.87) 0.83 (1.42)	84	4.76 (13.83)	5.95 (12.84) 0.62 (1.53)	0.21 [-3.89, 4.31], 0.919	0.01 [-0.28, 0.30]
Week 60	101	5.28 (13.11)	7.26 (17.39) 2.24 (1.41)	79	5.00 (14.13)	5.06 (12.04) -0.18 (1.57)	2.42 [-1.72, 6.56], 0.252	0.17 [-0.12, 0.47]
Week 72	101	4.29 (12.17)	7.26 (16.06) 2.42 (1.42)	75	5.78 (14.88)	6.22 (15.20) 1.01 (1.60)	1.40 [-2.79, 5.59], 0.512	0.10 [-0.20, 0.40]
Week 84	100	4.67 (12.55)	7.67 (16.99) 2.56 (1.42)	69	4.35 (12.67)	5.80 (15.08) 1.12 (1.65)	1.44 [-2.83, 5.70], 0.509	0.10 [-0.20, 0.41]
Week 96	93	5.02 (12.95)	7.53 (17.12) 1.98 (1.45)	59	5.65 (15.35)	4.52 (11.51) -1.16 (1.75)	3.14 [-1.32, 7.60], 0.168	0.23 [-0.10, 0.56]
Week 108	75	4.00 (10.90)	4.89 (14.18) 0.20 (1.58)	50	5.33 (15.59)	8.00 (15.88) 1.92 (1.86)	-1.71 [-6.50, 3.07], 0.482	-0.13 [-0.49, 0.23]
Week 120	71	4.69 (11.68)	4.69 (12.97) 0.52 (1.60)	49	6.80 (16.64)	6.80 (15.18) 1.07 (1.88)	-0.55 [-5.40, 4.30], 0.824	-0.04 [-0.41, 0.32]
Week 132	58	5.75 (12.70)	8.62 (18.27) 2.07 (1.73)	34	9.80 (19.30)	8.82 (17.03) 0.77 (2.20)	1.29 [-4.20, 6.79], 0.644	0.10 [-0.32, 0.52]
Week 144	45	6.38 (13.26)	8.89 (21.79) 1.74 (1.92)	30	8.60 (17.14)	4.44 (14.47) -1.12 (2.30)	2.85 [-3.01, 8.72], 0.340	0.22 [-0.24, 0.69]
Week 156	43	4.65 (11.69)	5.43 (12.45) 0.91 (1.95)	25	6.67 (13.61)	6.67 (23.57) 1.69 (2.49)	-0.78 [-6.99, 5.42], 0.805	-0.06 [-0.55, 0.43]
Week 168	45	5.19 (12.22)	6.67 (16.82) 2.75 (1.92)	28	4.76 (11.88)	4.76 (14.95) -0.18 (2.37)	2.93 [-3.04, 8.90], 0.336	0.23 [-0.24, 0.70]
Week 180	34	4.90 (11.98)	7.84 (16.53) 1.71 (2.15)	17	7.84 (14.57)	9.80 (15.66) 3.93 (2.96)	-2.22 [-9.42, 4.98], 0.545	-0.18 [-0.76, 0.41]
Week 192	23	5.80 (12.92)	17.39 (28.19) 7.95 (2.55)	14	9.52 (15.63)	4.76 (12.10) -4.87 (3.27)	12.81 [4.69, 20.93], 0.002	1.03 [0.32, 1.73]
Week 204	18	5.56 (12.78)	9.26 (15.36) 1.42 (2.85)	10	3.33 (10.54)	6.67 (14.05) -0.59 (3.79)	2.02 [-7.28, 11.31], 0.670	0.16 [-0.61, 0.94]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:57

TABLE 5.3.15.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Financial difficulties (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	39 (26.4%)	109 (73.6%)	29.37 (1.28)	NE [NE; NE]	0.98 [0.63; 1.54]	0.9398	0.5211
Conventional NSAA + ADT	148	37 (25.0%)	111 (75.0%)	29.61 (1.30)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	14 (29.8%)	33 (70.2%)	24.19 (1.68)	NE [30.59; NE]	1.38 [0.57; 3.30]	0.4735	0.5211
Conventional NSAA + ADT	47	8 (17.0%)	39 (83.0%)	5.12 (0.20)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	9 (25.0%)	27 (75.0%)	18.62 (1.23)	NE [22.08; NE]	0.99 [0.42; 2.37]	0.9904	0.8204
Conventional NSAA + ADT	50	12 (24.0%)	38 (76.0%)	24.99 (1.67)	NE [30.36; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	7.64 (0.28)	NE [NE; NE]	0.77 [0.19; 3.07]	0.7050	0.8204
Conventional NSAA + ADT	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	12.45 (0.86)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	40 (30.8%)	90 (69.2%)	28.37 (1.38)	NE [NE; NE]	1.14 [0.71; 1.85]	0.5847	0.8204
Conventional NSAA + ADT	121	29 (24.0%)	92 (76.0%)	29.58 (1.49)	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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:58

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	130	11.03 (23.62)	NE (NE)	0.79 (1.16)	130	8.72 (19.27)	NE (NE)	0.19 (1.19)	0.61 [-2.67, 3.88], 0.715	0.04 [-0.20, 0.29]
Day 29	124	11.56 (24.06)	9.95 (22.08)	-0.51 (1.48)	120	9.09 (19.72)	6.94 (17.76)	-2.24 (1.49)	1.73 [-2.40, 5.86], 0.410	0.11 [-0.15, 0.36]
Week 12	121	11.65 (24.14)	7.71 (19.61)	-2.70 (1.49)	122	8.94 (19.59)	6.83 (17.11)	-2.52 (1.49)	-0.18 [-4.32, 3.96], 0.933	-0.01 [-0.26, 0.24]
Week 24	119	11.76 (24.39)	9.24 (20.32)	-1.03 (1.50)	124	9.14 (19.63)	7.26 (16.77)	-2.07 (1.48)	1.05 [-3.10, 5.19], 0.620	0.06 [-0.19, 0.31]
Week 36	115	10.54 (22.59)	8.99 (18.90)	-0.25 (1.51)	115	8.62 (19.72)	10.43 (19.92)	1.05 (1.51)	-1.31 [-5.51, 2.90], 0.542	-0.08 [-0.34, 0.18]
Week 48	108	8.95 (19.66)	9.26 (19.25)	0.92 (1.54)	111	8.71 (19.96)	6.91 (16.89)	-2.27 (1.53)	3.19 [-1.07, 7.45], 0.142	0.20 [-0.07, 0.46]
Week 60	108	10.70 (22.63)	9.57 (20.91)	0.39 (1.54)	100	8.50 (20.28)	9.00 (20.57)	-0.46 (1.58)	0.85 [-3.48, 5.17], 0.700	0.05 [-0.22, 0.33]
Week 72	109	9.17 (20.22)	8.87 (21.58)	0.29 (1.54)	91	7.97 (19.37)	9.16 (20.53)	0.52 (1.62)	-0.23 [-4.61, 4.15], 0.919	-0.01 [-0.29, 0.26]
Week 84	107	8.64 (19.53)	8.72 (20.65)	0.99 (1.54)	85	7.45 (18.81)	8.24 (19.86)	1.11 (1.65)	-0.12 [-4.56, 4.32], 0.959	-0.01 [-0.29, 0.28]
Week 96	99	9.76 (20.89)	10.77 (22.75)	1.90 (1.58)	75	7.11 (19.21)	7.56 (17.82)	0.42 (1.72)	1.48 [-3.10, 6.06], 0.526	0.10 [-0.20, 0.40]
Week 108	81	10.70 (22.25)	10.70 (26.26)	1.34 (1.67)	62	7.53 (20.40)	7.53 (17.51)	-0.07 (1.83)	1.41 [-3.46, 6.27], 0.571	0.10 [-0.24, 0.43]
Week 120	75	10.22 (23.23)	9.33 (22.30)	-0.50 (1.71)	57	7.60 (17.84)	10.53 (20.08)	1.33 (1.88)	-1.83 [-6.82, 3.16], 0.471	-0.13 [-0.47, 0.22]
Week 132	65	12.82 (25.48)	11.28 (25.19)	-0.35 (1.80)	47	8.51 (18.99)	9.22 (19.29)	-0.25 (2.01)	-0.10 [-5.39, 5.19], 0.970	-0.01 [-0.38, 0.37]
Week 144	50	14.00 (27.01)	12.67 (21.18)	0.56 (1.97)	41	7.32 (17.50)	11.38 (19.16)	1.03 (2.11)	-0.47 [-6.16, 5.22], 0.871	-0.03 [-0.45, 0.38]
Week 156	46	9.42 (22.95)	10.87 (23.36)	0.29 (2.02)	33	6.06 (15.49)	9.09 (19.14)	0.86 (2.30)	-0.57 [-6.57, 5.43], 0.853	-0.04 [-0.49, 0.41]
Week 168	48	9.52 (22.57)	14.58 (25.64)	3.73 (1.99)	32	8.33 (18.93)	8.33 (14.66)	1.56 (2.32)	2.17 [-3.82, 8.16], 0.477	0.16 [-0.29, 0.61]
Week 180	39	8.55 (22.58)	9.40 (20.16)	1.57 (2.14)	20	5.00 (16.31)	6.67 (13.68)	1.42 (2.83)	0.15 [-6.80, 7.09], 0.966	0.01 [-0.53, 0.55]
Week 192	24	6.94 (16.97)	11.11 (25.38)	5.04 (2.61)	14	9.52 (20.37)	9.52 (15.63)	1.53 (3.28)	3.50 [-4.71, 11.72], 0.403	0.28 [-0.39, 0.94]
Week 204	18	5.56 (17.15)	5.56 (23.57)	2.61 (2.96)	11	9.09 (21.56)	9.09 (15.57)	2.42 (3.65)	0.19 [-9.02, 9.40], 0.967	0.02 [-0.73, 0.77]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:58

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	4.76 (13.91)	NE (NE)	NE (NE)	40	0.83 (5.27)	NE (NE)	NE (NE)	-1.91 [-6.72, 2.91], 0.434	-0.17 [-0.60, 0.26]
Day 29	39	5.00 (14.22)	2.56 (9.00)	-0.68 (2.14)	38	0.88 (5.41)	1.75 (7.54)	-0.91 (2.19)	0.24 [-5.85, 6.32], 0.939	0.02 [-0.43, 0.46]
Week 12	40	5.00 (14.22)	5.00 (14.22)	0.81 (2.12)	38	0.88 (5.41)	4.39 (11.42)	2.14 (2.19)	-1.32 [-7.39, 4.74], 0.668	-0.10 [-0.54, 0.35]
Week 24	41	4.88 (14.07)	6.50 (17.03)	2.26 (2.11)	38	0.88 (5.41)	7.02 (15.80)	4.99 (2.19)	-2.73 [-8.77, 3.32], 0.375	-0.20 [-0.64, 0.25]
Week 36	41	4.76 (13.91)	6.50 (13.37)	2.54 (2.11)	31	1.08 (5.99)	6.45 (15.91)	3.56 (2.33)	-1.03 [-7.27, 5.21], 0.746	-0.08 [-0.54, 0.39]
Week 48	38	5.26 (14.55)	4.39 (11.42)	-0.10 (2.16)	26	1.23 (6.42)	7.69 (21.72)	4.98 (2.46)	-5.08 [-11.57, 1.41], 0.125	-0.39 [-0.89, 0.12]
Week 60	35	5.56 (14.91)	6.67 (13.53)	3.03 (2.21)	28	1.15 (6.19)	4.76 (14.95)	2.34 (2.41)	0.69 [-5.80, 7.18], 0.835	0.05 [-0.44, 0.55]
Week 72	38	5.26 (14.55)	6.14 (13.10)	1.91 (2.16)	26	1.28 (6.54)	6.41 (23.13)	4.56 (2.46)	-2.65 [-9.14, 3.85], 0.423	-0.20 [-0.70, 0.30]
Week 84	35	4.63 (14.15)	4.76 (11.83)	1.33 (2.21)	21	1.59 (7.27)	4.76 (15.94)	4.08 (2.64)	-2.75 [-9.55, 4.05], 0.427	-0.22 [-0.76, 0.33]
Week 96	36	4.50 (13.97)	8.33 (14.64)	4.46 (2.19)	20	1.67 (7.45)	5.00 (16.31)	4.48 (2.68)	-0.02 [-6.86, 6.82], 0.996	0.00 [-0.55, 0.55]
Week 108	30	5.05 (14.72)	4.44 (11.52)	-0.51 (2.31)	17	1.96 (8.08)	5.88 (17.62)	4.88 (2.83)	-5.39 [-12.62, 1.84], 0.144	-0.44 [-1.04, 0.17]
Week 120	28	4.76 (14.95)	5.95 (13.00)	1.92 (2.36)	14	2.38 (8.91)	2.38 (8.91)	2.45 (3.04)	-0.53 [-8.11, 7.06], 0.892	-0.04 [-0.69, 0.60]
Week 132	19	1.75 (7.65)	3.51 (10.51)	2.24 (2.70)	6	0.00 (0.00)	5.56 (13.61)	1.67 (4.39)	0.57 [-9.41, 10.55], 0.911	0.05 [-0.87, 0.97]
Week 144	17	1.96 (8.08)	1.96 (8.08)	-0.39 (2.80)	6	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.99 (4.39)	-2.38 [-12.49, 7.73], 0.644	-0.21 [-1.14, 0.72]
Week 156	11	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	2	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	-3.19 [-18.43, 12.04], 0.681	-0.29 [-1.80, 1.22]
Week 168	9	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	5	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NE (NE)	-3.02 [-14.52, 8.48], 0.606	-0.27 [-1.37, 0.83]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:58

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	8.60 (22.72)	NE (NE) / 0.03 (2.15)	43	6.20 (15.01)	NE (NE) / 0.57 (1.85)	-0.54 [-6.20, 5.12], 0.850	-0.04 [-0.51, 0.42]
Day 29	30	8.89 (23.05)	5.56 (15.37) / -2.52 (2.85)	40	6.67 (15.47)	7.50 (19.23) / 0.94 (2.44)	-3.46 [-10.86, 3.94], 0.358	-0.22 [-0.69, 0.26]
Week 12	29	9.20 (23.40)	8.05 (21.19) / -0.28 (2.88)	42	5.56 (14.57)	4.76 (13.91) / -1.41 (2.41)	1.13 [-6.28, 8.54], 0.763	0.07 [-0.40, 0.54]
Week 24	27	9.88 (24.13)	6.17 (13.19) / -1.76 (2.95)	43	6.20 (15.01)	5.43 (14.42) / -0.97 (2.39)	-0.79 [-8.28, 6.69], 0.835	-0.05 [-0.53, 0.43]
Week 36	28	9.52 (23.76)	7.14 (18.94) / -1.18 (2.92)	39	5.00 (14.22)	7.69 (16.15) / 1.39 (2.47)	-2.57 [-10.12, 4.99], 0.504	-0.16 [-0.65, 0.32]
Week 48	26	6.41 (16.38)	3.85 (10.86) / -2.72 (2.97)	38	5.98 (15.05)	5.26 (12.32) / -1.16 (2.48)	-1.56 [-9.19, 6.07], 0.688	-0.10 [-0.60, 0.40]
Week 60	23	7.25 (17.28)	5.80 (12.92) / -0.09 (3.09)	34	5.56 (14.91)	4.90 (14.52) / -2.20 (2.57)	2.10 [-5.80, 10.01], 0.601	0.14 [-0.39, 0.67]
Week 72	25	6.67 (16.67)	6.67 (16.67) / -0.04 (3.01)	32	3.13 (9.87)	6.25 (19.74) / 0.03 (2.65)	-0.07 [-7.97, 7.83], 0.986	0.00 [-0.53, 0.52]
Week 84	26	6.41 (16.38)	10.26 (22.65) / 3.87 (2.98)	25	2.67 (9.23)	9.33 (28.09) / 5.72 (2.87)	-1.85 [-9.99, 6.29], 0.655	-0.12 [-0.67, 0.43]
Week 96	24	6.94 (16.97)	6.94 (13.83) / 1.30 (3.05)	25	1.33 (6.67)	4.00 (11.06) / -0.16 (2.91)	1.46 [-6.85, 9.78], 0.730	0.10 [-0.46, 0.66]
Week 108	22	7.58 (17.61)	6.06 (13.16) / 0.17 (3.13)	21	1.59 (7.27)	4.76 (15.94) / 0.18 (3.07)	-0.01 [-8.69, 8.66], 0.998	0.00 [-0.60, 0.60]
Week 120	19	10.53 (27.34)	5.26 (16.72) / -0.75 (3.30)	16	4.17 (11.39)	8.33 (19.25) / 0.43 (3.32)	-1.19 [-10.42, 8.05], 0.801	-0.08 [-0.75, 0.58]
Week 132	16	12.50 (29.50)	4.17 (11.39) / -2.72 (3.51)	14	4.76 (12.10)	14.29 (25.20) / 5.73 (3.49)	-8.45 [-18.22, 1.32], 0.090	-0.60 [-1.34, 0.13]
Week 144	14	14.29 (31.25)	14.29 (21.54) / 7.17 (3.71)	10	6.67 (14.05)	10.00 (16.10) / -1.08 (3.98)	8.25 [-2.44, 18.93], 0.130	0.60 [-0.22, 1.43]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:59

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	27	13.58 (26.57)	NE (NE) -2.19 (2.48)	21	9.52 (26.13)	NE (NE) -0.48 (2.86)	-1.71 [-9.31, 5.89], 0.653	-0.13 [-0.70, 0.44]
Day 29	26	14.10 (26.95)	10.26 (22.65) -2.53 (3.01)	20	10.00 (26.71)	5.00 (16.31) -5.65 (3.42)	3.12 [-5.94, 12.18], 0.496	0.20 [-0.39, 0.78]
Week 12	24	14.67 (27.35)	8.33 (20.26) -2.74 (3.08)	19	10.00 (26.71)	7.02 (17.84) -2.92 (3.49)	0.18 [-9.07, 9.43], 0.969	0.01 [-0.59, 0.61]
Week 24	25	14.67 (27.35)	12.00 (21.26) -1.18 (3.06)	20	10.00 (26.71)	10.00 (19.04) -0.39 (3.42)	-0.78 [-9.91, 8.34], 0.865	-0.05 [-0.64, 0.54]
Week 36	25	14.67 (27.35)	13.33 (23.57) 0.19 (3.06)	16	12.50 (29.50)	16.67 (27.22) 4.21 (3.62)	-4.02 [-13.41, 5.37], 0.398	-0.26 [-0.89, 0.37]
Week 48	21	12.70 (22.30)	9.52 (18.69) -2.38 (3.18)	15	13.33 (30.34)	11.11 (20.57) 0.06 (3.69)	-2.44 [-12.09, 7.21], 0.617	-0.16 [-0.83, 0.50]
Week 60	21	13.64 (26.55)	12.70 (26.82) -0.16 (3.19)	15	13.33 (30.34)	15.56 (27.79) 3.66 (3.69)	-3.82 [-13.47, 5.83], 0.435	-0.26 [-0.92, 0.41]
Week 72	21	9.52 (18.69)	4.76 (15.94) -4.27 (3.19)	11	12.12 (30.81)	9.09 (15.57) 2.33 (4.02)	-6.60 [-16.74, 3.55], 0.201	-0.46 [-1.20, 0.28]
Week 84	18	8.77 (18.73)	5.56 (17.15) -3.40 (3.31)	12	11.11 (29.59)	5.56 (12.97) -0.64 (3.92)	-2.76 [-12.91, 7.39], 0.592	-0.19 [-0.93, 0.54]
Week 96	20	8.33 (18.34)	6.67 (17.44) -1.69 (3.23)	11	12.12 (30.81)	3.03 (10.05) -3.57 (4.02)	1.88 [-8.32, 12.08], 0.715	0.13 [-0.60, 0.87]
Week 108	16	7.41 (18.28)	8.33 (22.77) -0.20 (3.42)	8	12.50 (35.36)	4.17 (11.79) -1.53 (4.43)	1.33 [-9.73, 12.39], 0.813	0.10 [-0.75, 0.95]
Week 120	14	7.14 (19.30)	9.52 (20.37) 2.80 (3.58)	6	0.00 (0.00)	5.56 (13.61) 3.14 (5.13)	-0.34 [-12.41, 11.73], 0.956	-0.03 [-0.98, 0.93]
Week 132	11	9.09 (21.56)	3.03 (10.05) -6.68 (3.82)	5	0.00 (0.00)	6.67 (14.91) -2.34 (5.46)	-4.33 [-17.33, 8.66], 0.512	-0.33 [-1.40, 0.73]
Week 144	7	9.52 (25.20)	4.76 (12.60) -6.24 (4.44)	6	0.00 (0.00)	5.56 (13.61) -2.59 (5.19)	-3.65 [-16.99, 9.69], 0.590	-0.28 [-1.37, 0.82]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:59

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	114	8.77 (20.35)	NE (NE)	1.51 (1.15)	106	6.60 (16.21)	NE (NE)	1.23 (1.24)	0.28 [-3.04, 3.61], 0.866	0.02 [-0.24, 0.29]
Day 29	107	9.26 (20.80)	8.41 (20.52)	0.19 (1.50)	98	6.73 (16.48)	5.10 (14.64)	-2.17 (1.56)	2.36 [-1.89, 6.62], 0.276	0.15 [-0.12, 0.43]
Week 12	108	9.17 (20.72)	6.48 (17.33)	-2.21 (1.50)	99	7.07 (16.68)	6.73 (16.48)	-0.89 (1.56)	-1.32 [-5.57, 2.92], 0.541	-0.08 [-0.36, 0.19]
Week 24	108	8.95 (20.69)	8.33 (20.44)	0.33 (1.50)	99	7.07 (16.68)	7.41 (16.87)	-0.15 (1.56)	0.48 [-3.77, 4.72], 0.825	0.03 [-0.24, 0.30]
Week 36	103	7.55 (17.98)	7.44 (15.43)	0.56 (1.51)	91	6.96 (16.86)	9.16 (18.64)	1.53 (1.60)	-0.97 [-5.30, 3.35], 0.659	-0.06 [-0.35, 0.22]
Week 48	99	7.41 (18.17)	8.75 (18.80)	2.15 (1.53)	84	6.75 (16.99)	7.14 (19.41)	-0.40 (1.64)	2.56 [-1.85, 6.96], 0.255	0.17 [-0.12, 0.46]
Week 60	99	9.00 (20.57)	8.75 (18.80)	1.39 (1.53)	79	6.25 (16.85)	8.02 (19.40)	0.64 (1.67)	0.75 [-3.70, 5.20], 0.740	0.05 [-0.25, 0.35]
Week 72	101	8.25 (19.67)	9.24 (21.14)	1.75 (1.52)	74	7.11 (17.58)	9.46 (22.43)	1.99 (1.70)	-0.25 [-4.73, 4.24], 0.914	-0.02 [-0.32, 0.28]
Week 84	98	7.74 (18.95)	7.48 (18.25)	1.06 (1.54)	69	6.76 (16.74)	7.25 (16.04)	1.16 (1.74)	-0.11 [-4.66, 4.45], 0.964	-0.01 [-0.32, 0.30]
Week 96	91	8.70 (20.30)	11.72 (22.97)	3.52 (1.57)	59	6.78 (17.26)	9.04 (20.37)	2.77 (1.83)	0.75 [-3.98, 5.47], 0.757	0.05 [-0.28, 0.38]
Week 108	73	9.91 (21.88)	10.05 (25.87)	0.81 (1.68)	50	7.33 (18.18)	8.67 (18.82)	1.62 (1.93)	-0.81 [-5.82, 4.20], 0.751	-0.06 [-0.42, 0.30]
Week 120	70	8.57 (20.21)	9.05 (21.17)	0.10 (1.69)	49	8.16 (18.67)	9.52 (19.25)	2.38 (1.94)	-2.29 [-7.35, 2.77], 0.375	-0.16 [-0.53, 0.20]
Week 132	57	9.94 (21.79)	12.28 (26.45)	2.62 (1.81)	34	9.80 (20.97)	6.86 (15.95)	-1.86 (2.21)	4.48 [-1.13, 10.09], 0.117	0.34 [-0.09, 0.76]
Week 144	46	10.14 (22.08)	9.42 (19.45)	-0.56 (1.95)	31	7.53 (18.68)	10.75 (19.98)	3.01 (2.29)	-3.57 [-9.48, 2.33], 0.236	-0.27 [-0.73, 0.18]
Week 156	42	6.35 (16.85)	7.94 (21.85)	0.81 (2.02)	25	5.33 (15.75)	8.00 (19.91)	2.18 (2.50)	-1.37 [-7.66, 4.91], 0.668	-0.11 [-0.60, 0.39]
Week 168	43	6.82 (16.98)	10.08 (23.61)	2.41 (2.00)	28	7.14 (18.94)	7.14 (13.93)	2.93 (2.38)	-0.53 [-6.62, 5.57], 0.866	-0.04 [-0.52, 0.44]
Week 180	33	5.05 (14.72)	7.07 (18.18)	2.26 (2.22)	17	5.88 (17.62)	5.88 (13.10)	2.86 (2.93)	-0.60 [-7.78, 6.58], 0.870	-0.05 [-0.63, 0.54]
Week 192	23	7.25 (17.28)	13.04 (26.09)	6.26 (2.55)	14	9.52 (20.37)	7.14 (14.19)	1.88 (3.18)	4.38 [-3.61, 12.38], 0.282	0.36 [-0.31, 1.03]
Week 204	18	5.56 (17.15)	7.41 (24.40)	3.76 (2.83)	10	10.00 (22.50)	6.67 (14.05)	2.57 (3.69)	1.19 [-7.96, 10.34], 0.799	0.10 [-0.68, 0.87]

Note(s): A positive change from baseline value indicates worsening of symptoms. A negative contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:59

Anhang 4-U: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“

Studie ARCHES

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 (Low Volume)

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	143	47 (32.9%)	96 (67.1%)	13.82 (0.65)	NE [16.66; NE]	0.91 [0.60; 1.39]	0.6737	0.8442
Placebo + ADT	122	44 (36.1%)	78 (63.9%)	12.09 (0.58)	16.76 [11.10; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	24 (47.1%)	27 (52.9%)	13.19 (1.28)	13.80 [8.34; 22.11]	0.96 [0.55; 1.70]	0.8938	0.8442
Placebo + ADT	53	26 (49.1%)	27 (50.9%)	10.97 (0.87)	13.83 [5.59; 16.69]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	12 (36.4%)	21 (63.6%)	14.95 (1.29)	19.22 [11.30; NE]	1.16 [0.43; 3.12]	0.7743	0.5989
Placebo + ADT	25	6 (24.0%)	19 (76.0%)	11.57 (0.98)	NE [8.31; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	35 (31.3%)	77 (68.8%)	15.59 (0.91)	22.11 [13.93; NE]	0.81 [0.51; 1.28]	0.3706	0.5989
Placebo + ADT	99	40 (40.4%)	59 (59.6%)	11.84 (0.64)	16.69 [11.10; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	24 (49.0%)	25 (51.0%)	8.11 (0.53)	8.41 [5.59; NE]	1.09 [0.61; 1.94]	0.7817	0.5989
Placebo + ADT	51	24 (47.1%)	27 (52.9%)	9.62 (0.69)	11.24 [5.72; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 9.40).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:25:59

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)			Placebo + ADT (n=122)			Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	126	21.16 (20.03)	NE (NE) -0.55 (1.27)	111	24.77 (19.38)	NE (NE) -2.16 (1.37)	1.61 [-2.08, 5.30], 0.390	0.11 [-0.14, 0.37]
Week 13	125	21.33 (20.02)	21.57 (18.02) -0.59 (1.39)	109	24.20 (19.02)	23.01 (20.95) -0.91 (1.48)	0.33 [-3.69, 4.34], 0.873	0.02 [-0.24, 0.28]
Week 25	114	21.02 (19.30)	22.48 0.47 (1.35) (18.34)	105	25.08 (19.47)	22.14 (19.78) -2.37 (1.43)	2.84 [-1.04, 6.72], 0.151	0.19 [-0.07, 0.46]
Week 37	119	20.73 (19.12)	21.29 (18.19) -0.70 (1.42)	98	23.98 (19.12)	20.88 (19.78) -2.07 (1.53)	1.37 [-2.74, 5.48], 0.512	0.09 [-0.18, 0.36]
Week 49	90	21.76 (18.69)	20.56 (19.14) -2.22 (1.48)	80	26.20 (20.08)	20.89 (19.68) -3.06 (1.59)	0.85 [-3.44, 5.13], 0.698	0.06 [-0.24, 0.36]
Week 61	62	22.11 (19.71)	23.32 (20.74) -0.55 (1.78)	58	26.80 (19.26)	20.76 (17.62) -2.64 (1.88)	2.09 [-3.02, 7.20], 0.421	0.15 [-0.21, 0.50]
Week 73	34	23.53 (21.04)	21.57 (22.27) -0.90 (2.25)	31	31.05 (21.21)	23.12 (17.21) -3.38 (2.42)	2.48 [-4.06, 9.03], 0.454	0.18 [-0.31, 0.67]
Week 85	17	24.75 (22.22)	25.00 0.64 (1.91) (23.75)	11	22.73 (15.18)	18.94 (9.01) -0.70 (2.23)	1.34 [-4.54, 7.22], 0.651	0.17 [-0.59, 0.93]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:25:59

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	17.96 (14.37)	NE (NE)	2.31 (2.05)	50	24.92 (17.83)	NE (NE)	-0.31 (1.96)	2.62 [-3.07, 8.32], 0.362	0.18 [-0.22, 0.59]
Week 13	42	19.05 (14.26)	21.13 (18.35)	1.63 (2.35)	49	25.26 (17.85)	24.66 (18.42)	0.44 (2.18)	1.19 [-5.24, 7.62], 0.714	0.08 [-0.34, 0.49]
Week 25	42	18.65 (14.62)	21.53 (18.43)	0.89 (2.71)	47	25.00 (17.72)	26.24 (21.54)	2.30 (2.54)	-1.40 [-8.85, 6.04], 0.709	-0.08 [-0.49, 0.34]
Week 37	39	18.80 (15.05)	19.76 (17.90)	0.23 (2.45)	47	24.82 (17.85)	22.07 (18.04)	-1.97 (2.26)	2.20 [-4.49, 8.89], 0.514	0.14 [-0.29, 0.56]
Week 49	30	20.97 (15.95)	22.22 (16.71)	1.29 (2.56)	36	23.50 (16.40)	25.23 (22.86)	1.05 (2.36)	0.24 [-6.73, 7.20], 0.946	0.02 [-0.47, 0.50]
Week 61	24	24.48 (15.80)	28.99 (18.81)	5.82 (2.99)	24	24.13 (14.33)	21.70 (17.33)	-1.44 (2.96)	7.26 [-1.17, 15.69], 0.090	0.48 [-0.09, 1.05]
Week 73	16	22.92 (14.11)	23.70 (21.72)	4.00 (4.15)	14	22.92 (13.65)	16.07 (14.88)	-2.25 (4.37)	6.25 [-5.93, 18.43], 0.306	0.36 [-0.36, 1.08]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:00

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	24.85 (17.18)	NE (NE)	-0.48 (1.95)	22	22.54 (16.95)	NE (NE)	-3.24 (2.43)	2.76 [-3.72, 9.24], 0.386	0.23 [-0.33, 0.79]
Week 13	27	25.62 (17.01)	24.54 (17.54)	-0.03 (2.32)	22	22.54 (16.95)	22.16 (15.77)	-0.85 (2.57)	0.82 [-6.17, 7.81], 0.814	0.06 [-0.50, 0.63]
Week 25	27	25.31 (17.33)	27.01 (17.46)	2.65 (3.04)	20	20.62 (16.36)	20.42 (19.26)	-1.87 (3.57)	4.52 [-4.94, 13.99], 0.341	0.27 [-0.31, 0.85]
Week 37	26	25.64 (17.35)	21.63 (14.67)	-2.53 (1.95)	16	19.01 (15.81)	17.71 (14.23)	-2.60 (2.51)	0.08 [-6.43, 6.58], 0.981	0.01 [-0.62, 0.63]
Week 49	22	26.14 (17.02)	21.02 (14.91)	-1.56 (2.34)	11	19.70 (16.15)	13.64 (9.88)	-6.62 (3.14)	5.07 [-3.11, 13.24], 0.212	0.44 [-0.29, 1.17]
Week 61	18	28.70 (17.26)	24.07 (14.96)	-1.54 (2.56)	10	20.83 (16.55)	16.67 (15.71)	-4.90 (3.43)	3.35 [-5.56, 12.27], 0.445	0.28 [-0.49, 1.06]
Week 73	13	27.56 (16.19)	22.44 (17.48)	0.16 (3.76)	9	20.37 (17.49)	18.98 (15.88)	-2.59 (4.75)	2.75 [-10.11, 15.61], 0.659	0.17 [-0.68, 1.03]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:00

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	98	19.35 (18.60)	NE (NE)	-0.52 (1.52)	90	25.05 (19.91)	NE (NE)	-0.73 (1.57)	0.22 [-4.13, 4.56], 0.922	0.01 [-0.27, 0.30]
Week 13	96	19.75 (18.58)	21.05 (18.41)	0.05 (1.62)	87	24.52 (19.54)	24.43 (20.54)	0.71 (1.69)	-0.66 [-5.31, 3.99], 0.780	-0.04 [-0.33, 0.25]
Week 25	87	19.97 (18.70)	20.83 (18.43)	-0.33 (1.63)	88	25.33 (20.04)	23.39 (19.87)	-0.88 (1.66)	0.55 [-4.06, 5.15], 0.814	0.04 [-0.26, 0.33]
Week 37	87	18.97 (17.40)	19.68 (18.53)	-1.12 (1.68)	84	24.40 (19.54)	21.78 (20.03)	-1.49 (1.73)	0.36 [-4.42, 5.15], 0.881	0.02 [-0.28, 0.32]
Week 49	64	20.18 (18.26)	19.99 (18.89)	-1.90 (1.83)	69	25.72 (19.97)	23.01 (21.66)	-1.12 (1.85)	-0.78 [-5.94, 4.39], 0.767	-0.05 [-0.39, 0.29]
Week 61	45	20.74 (19.35)	23.52 (20.63)	0.67 (2.31)	47	26.51 (19.36)	22.61 (18.65)	-0.27 (2.29)	0.94 [-5.52, 7.41], 0.773	0.06 [-0.35, 0.47]
Week 73	28	20.83 (17.89)	20.09 (21.34)	0.21 (2.94)	26	32.21 (21.26)	23.72 (18.25)	-1.71 (3.17)	1.92 [-6.79, 10.63], 0.662	0.12 [-0.42, 0.65]
Week 85	13	17.31 (14.42)	17.95 (21.20)	-1.19 (2.19)	10	22.92 (14.47)	18.33 (11.65)	-0.36 (2.29)	-0.83 [-7.18, 5.53], 0.795	-0.10 [-0.93, 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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:00

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	19.63 (19.88)	NE (NE)	0.74 (2.11)	49	25.43 (17.93)	NE (NE)	-3.35 (2.03)	4.09 [-1.75, 9.93], 0.168	0.28 [-0.13, 0.69]
Week 13	44	19.98 (19.96)	20.45 (17.74)	-0.69 (2.41)	49	25.43 (17.93)	22.53 (21.45)	-2.07 (2.28)	1.38 [-5.24, 8.00], 0.680	0.08 [-0.32, 0.49]
Week 25	42	18.06 (17.28)	22.02 (18.50)	1.87 (2.42)	44	26.52 (17.61)	24.81 (22.05)	-0.74 (2.32)	2.61 [-4.11, 9.34], 0.442	0.16 [-0.26, 0.59]
Week 37	45	19.63 (19.88)	22.87 (19.11)	1.64 (2.43)	45	25.83 (17.91)	21.57 (19.29)	-2.91 (2.37)	4.56 [-2.23, 11.35], 0.186	0.27 [-0.14, 0.69]
Week 49	34	21.20 (18.10)	22.79 (20.19)	-0.10 (2.43)	36	26.39 (17.98)	23.38 (21.11)	-1.76 (2.36)	1.66 [-5.12, 8.44], 0.627	0.11 [-0.36, 0.58]
Week 61	23	22.10 (18.05)	28.26 (23.40)	3.21 (2.77)	25	27.17 (15.78)	19.83 (15.88)	-4.49 (2.69)	7.70 [-0.03, 15.44], 0.051	0.55 [-0.02, 1.13]
Week 73	9	25.00 (25.94)	28.70 (29.64)	-1.46 (3.93)	10	26.25 (14.17)	15.42 (12.27)	-8.10 (3.77)	6.63 [-4.40, 17.66], 0.231	0.52 [-0.40, 1.43]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:00

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 (Low Volume)

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	143	49 (34.3%)	94 (65.7%)	13.77 (0.64)	19.32 [13.83; NE]	0.57 [0.39; 0.84]	0.0040	0.0287
Placebo + ADT	122	60 (49.2%)	62 (50.8%)	9.92 (0.62)	8.44 [5.85; 16.79]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	29 (56.9%)	22 (43.1%)	10.38 (1.02)	11.01 [5.62; 13.90]	1.23 [0.72; 2.10]	0.4374	0.0287
Placebo + ADT	53	29 (54.7%)	24 (45.3%)	11.22 (1.01)	11.17 [5.62; 16.69]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	20 (60.6%)	13 (39.4%)	8.72 (1.17)	8.80 [2.83; 11.17]	1.35 [0.61; 2.97]	0.4557	0.2232
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	4.45 (0.35)	NE [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	39 (34.8%)	73 (65.2%)	13.85 (0.72)	19.32 [13.83; NE]	0.58 [0.38; 0.88]	0.0105	0.2232
Placebo + ADT	99	51 (51.5%)	48 (48.5%)	10.18 (0.66)	8.44 [8.15; 16.69]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	19 (38.8%)	30 (61.2%)	10.82 (0.67)	13.86 [11.01; NE]	0.66 [0.36; 1.20]	0.1695	0.2232
Placebo + ADT	51	28 (54.9%)	23 (45.1%)	10.94 (1.06)	11.10 [5.55; 16.79]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 5.04).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:01

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	126	4.96 (9.50)	NE (NE)	-0.22 (0.66)	111	4.65 (8.08)	NE (NE)	1.43 (0.72)	-1.66 [-3.59, 0.28], 0.093	-0.22 [-0.47, 0.04]
Week 13	125	4.93 (9.53)	4.00 (8.31)	-0.96 (0.64)	109	4.51 (8.06)	6.42 (8.83)	1.64 (0.69)	-2.60 [-4.45, -0.74], 0.006	-0.36 [-0.62, -0.10]
Week 25	114	4.90 (9.52)	4.90 (9.52)	-0.18 (0.72)	105	4.52 (8.01)	6.19 (10.01)	1.42 (0.76)	-1.60 [-3.66, 0.46], 0.128	-0.20 [-0.47, 0.06]
Week 37	119	4.90 (9.48)	5.11 (8.82)	0.33 (0.74)	98	4.68 (8.30)	6.55 (10.58)	1.95 (0.81)	-1.63 [-3.78, 0.53], 0.138	-0.20 [-0.47, 0.07]
Week 49	90	5.46 (9.85)	4.54 (7.41)	-0.52 (0.85)	80	5.00 (8.65)	7.92 (11.78)	2.93 (0.90)	-3.44 [-5.88, -1.00], 0.006	-0.42 [-0.73, -0.12]
Week 61	62	5.38 (10.68)	6.32 (9.97)	0.48 (0.91)	58	5.03 (8.96)	5.75 (10.02)	0.95 (0.95)	-0.47 [-3.07, 2.13], 0.722	-0.06 [-0.42, 0.29]
Week 73	34	4.66 (10.89)	4.66 (9.66)	-0.54 (1.05)	31	6.99 (10.78)	6.99 (9.40)	0.85 (1.10)	-1.39 [-4.42, 1.63], 0.362	-0.22 [-0.71, 0.27]
Week 85	17	5.39 (12.48)	5.88 (12.76)	-0.16 (1.89)	11	3.03 (7.70)	3.03 (4.20)	0.31 (2.30)	-0.47 [-6.55, 5.62], 0.876	-0.06 [-0.82, 0.70]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:02

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	4.26 (7.24)	NE (NE)	3.07 (1.30)	50	5.67 (12.31)	NE (NE)	3.60 (1.27)	-0.53 [-4.16, 3.10], 0.772	-0.06 [-0.46, 0.34]
Week 13	42	4.37 (7.42)	4.96 (9.21)	0.66 (1.60)	49	5.78 (12.41)	7.99 (13.92)	2.63 (1.48)	-1.97 [-6.31, 2.36], 0.368	-0.19 [-0.60, 0.23]
Week 25	42	4.37 (7.42)	6.94 (13.13)	2.32 (1.71)	47	5.85 (12.64)	9.40 (13.75)	3.81 (1.62)	-1.49 [-6.17, 3.19], 0.528	-0.13 [-0.55, 0.29]
Week 37	39	4.49 (7.61)	7.05 (13.04)	2.70 (1.72)	47	5.85 (12.64)	6.38 (10.88)	1.13 (1.60)	1.57 [-3.10, 6.25], 0.505	0.14 [-0.28, 0.57]
Week 49	30	4.17 (6.47)	7.78 (11.36)	3.83 (1.66)	36	3.01 (5.69)	6.94 (9.24)	4.18 (1.55)	-0.35 [-4.87, 4.17], 0.879	-0.04 [-0.52, 0.45]
Week 61	24	3.47 (5.98)	7.29 (11.86)	3.02 (2.17)	24	3.47 (6.46)	8.33 (12.04)	3.99 (2.15)	-0.97 [-7.04, 5.10], 0.750	-0.09 [-0.66, 0.48]
Week 73	16	4.17 (6.09)	9.90 (13.68)	5.87 (3.29)	14	3.57 (6.30)	9.52 (11.72)	5.84 (3.61)	0.03 [-9.93, 10.00], 0.995	0.00 [-0.71, 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 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:02

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	3.27 (7.29)	NE (NE)	4.16 (1.28)	22	2.27 (4.59)	NE (NE)	4.23 (1.55)	-0.07 [-4.15, 4.01], 0.971	-0.01 [-0.57, 0.55]
Week 13	27	3.09 (7.36)	5.56 (10.59)	2.54 (1.95)	22	2.27 (4.59)	8.71 (13.72)	6.44 (2.15)	-3.90 [-9.75, 1.95], 0.186	-0.37 [-0.94, 0.20]
Week 25	27	3.09 (7.36)	6.48 (10.92)	3.49 (1.52)	20	2.08 (4.58)	5.42 (9.47)	3.32 (1.76)	0.17 [-4.52, 4.86], 0.943	0.02 [-0.56, 0.60]
Week 37	26	3.21 (7.48)	6.41 (8.60)	3.84 (1.16)	16	1.56 (3.36)	3.65 (6.06)	1.10 (1.43)	2.74 [-1.00, 6.47], 0.146	0.45 [-0.18, 1.08]
Week 49	22	2.27 (4.59)	6.82 (8.77)	6.71 (2.13)	11	0.76 (2.51)	9.09 (13.15)	6.91 (2.81)	-0.20 [-7.38, 6.97], 0.955	-0.02 [-0.74, 0.70]
Week 61	18	2.31 (4.79)	3.70 (7.13)	2.18 (2.07)	10	0.83 (2.64)	9.17 (15.44)	4.45 (2.81)	-2.27 [-9.37, 4.82], 0.519	-0.24 [-1.02, 0.54]
Week 73	13	1.92 (3.65)	7.05 (8.23)	6.18 (2.45)	9	0.93 (2.78)	9.26 (8.78)	3.14 (3.04)	3.03 [-5.00, 11.07], 0.440	0.31 [-0.55, 1.16]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:02

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	98	4.59 (9.28)	NE (NE)	-0.51 (0.78)	90	5.19 (8.43)	NE (NE)	1.55 (0.81)	-2.06 [-4.30, 0.18], 0.071	-0.26 [-0.55, 0.03]
Week 13	96	4.60 (9.36)	3.30 (7.50)	-1.52 (0.75)	87	5.08 (8.46)	6.70 (9.66)	1.56 (0.78)	-3.07 [-5.21, -0.93], 0.005	-0.41 [-0.71, -0.12]
Week 25	87	4.69 (9.48)	4.69 (10.30)	-0.28 (0.89)	88	5.02 (8.24)	6.91 (10.51)	1.70 (0.90)	-1.98 [-4.48, 0.52], 0.119	-0.23 [-0.53, 0.06]
Week 37	87	4.60 (9.40)	4.79 (9.65)	0.32 (1.00)	84	5.16 (8.57)	8.04 (12.30)	3.13 (1.02)	-2.81 [-5.63, 0.01], 0.051	-0.30 [-0.60, 0.00]
Week 49	64	5.21 (9.90)	3.65 (7.41)	-1.40 (0.94)	69	5.19 (8.82)	7.49 (11.36)	2.53 (0.93)	-3.93 [-6.53, -1.33], 0.003	-0.51 [-0.86, -0.17]
Week 61	45	5.37 (10.83)	6.30 (10.23)	0.58 (1.10)	47	5.32 (9.26)	7.09 (11.26)	1.76 (1.10)	-1.18 [-4.25, 1.89], 0.448	-0.16 [-0.57, 0.25]
Week 73	28	3.87 (10.01)	4.46 (10.01)	-0.12 (1.42)	26	8.33 (11.30)	7.37 (10.09)	2.71 (1.49)	-2.83 [-6.99, 1.32], 0.177	-0.36 [-0.90, 0.18]
Week 85	13	3.85 (11.59)	5.77 (14.18)	-1.16 (3.07)	10	3.33 (8.05)	3.33 (4.30)	-2.56 (3.46)	1.40 [-8.44, 11.24], 0.764	0.11 [-0.71, 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 safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:02

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	6.11 (9.13)	NE (NE)	1.04 (1.40)	49	5.78 (12.64)	NE (NE)	1.22 (1.31)	-0.18 [-4.12, 3.76], 0.926	-0.02 [-0.42, 0.39]
Week 13	44	6.25 (9.19)	5.49 (9.15)	-0.61 (1.24)	49	5.78 (12.64)	6.46 (10.93)	0.64 (1.18)	-1.25 [-4.64, 2.14], 0.466	-0.15 [-0.56, 0.26]
Week 25	42	5.95 (8.88)	6.35 (11.17)	0.03 (1.55)	44	6.06 (13.25)	8.52 (13.63)	2.70 (1.51)	-2.67 [-6.98, 1.63], 0.220	-0.26 [-0.69, 0.16]
Week 37	45	6.11 (9.13)	6.67 (11.46)	0.70 (1.33)	45	6.11 (13.10)	4.63 (7.86)	-1.21 (1.32)	1.92 [-1.80, 5.63], 0.308	0.21 [-0.20, 0.63]
Week 49	34	6.86 (9.51)	7.60 (10.13)	0.74 (1.57)	36	3.94 (6.75)	7.41 (9.92)	2.71 (1.53)	-1.97 [-6.35, 2.42], 0.375	-0.21 [-0.68, 0.26]
Week 61	23	5.80 (9.87)	9.42 (12.64)	2.71 (1.79)	25	4.67 (7.64)	4.33 (6.42)	0.09 (1.73)	2.62 [-2.37, 7.62], 0.297	0.29 [-0.28, 0.86]
Week 73	9	10.19 (12.34)	11.11 (17.18)	2.67 (5.82)	10	4.17 (7.08)	7.50 (12.08)	2.40 (5.25)	0.27 [-16.70, 17.24], 0.974	0.01 [-0.89, 0.91]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:03

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 (Low Volume)

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	143	90 (62.9%)	53 (37.1%)	9.52 (0.72)	5.72 [5.55; 8.34]	1.01 [0.74; 1.39]	0.9551	0.4009
Placebo + ADT	122	74 (60.7%)	48 (39.3%)	7.55 (0.47)	5.59 [5.49; 8.31]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	28 (54.9%)	23 (45.1%)	9.50 (0.91)	8.34 [5.55; 14.75]	1.34 [0.77; 2.33]	0.2987	0.4009
Placebo + ADT	53	26 (49.1%)	27 (50.9%)	10.62 (0.92)	13.70 [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	21 (63.6%)	12 (36.4%)	8.08 (1.14)	5.55 [2.83; 11.10]	1.03 [0.52; 2.05]	0.9268	0.0089
Placebo + ADT	25	15 (60.0%)	10 (40.0%)	7.56 (1.09)	5.72 [2.86; 13.57]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	65 (58.0%)	47 (42.0%)	10.25 (0.83)	8.31 [5.55; 11.20]	0.80 [0.56; 1.14]	0.2157	0.0089
Placebo + ADT	99	64 (64.6%)	35 (35.4%)	7.19 (0.52)	5.55 [2.96; 8.11]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	32 (65.3%)	17 (34.7%)	6.47 (0.53)	5.72 [2.89; 8.31]	2.32 [1.31; 4.13]	0.0033	0.0089
Placebo + ADT	51	21 (41.2%)	30 (58.8%)	11.66 (0.92)	16.79 [8.48; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 6.09).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:03

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)			Placebo + ADT (n=122)			Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	126	12.26 (11.97)	NE (NE) 7.28 (1.06)	111	14.91 (13.23)	NE (NE) 6.40 (1.15)	0.87 [-2.21, 3.96], 0.577	0.07 [-0.18, 0.33]
Week 13	125	12.36 (11.97)	18.27 (13.57) 5.34 (1.03)	109	14.68 (13.24)	19.06 (13.59) 4.79 (1.10)	0.55 [-2.43, 3.53], 0.716	0.05 [-0.21, 0.30]
Week 25	114	12.28 (11.93)	18.57 (12.65) 5.44 (1.06)	105	15.40 (13.37)	21.27 (14.55) 6.64 (1.11)	-1.20 [-4.24, 1.83], 0.435	-0.10 [-0.37, 0.16]
Week 37	119	11.95 (11.47)	21.01 (15.57) 8.51 (1.19)	98	14.63 (13.17)	21.09 (14.64) 7.16 (1.30)	1.35 [-2.14, 4.83], 0.448	0.10 [-0.16, 0.37]
Week 49	90	12.96 (11.75)	20.56 (15.09) 7.73 (1.24)	80	14.24 (13.52)	19.51 (14.69) 5.59 (1.33)	2.15 [-1.44, 5.74], 0.240	0.18 [-0.12, 0.48]
Week 61	62	12.63 (11.91)	19.80 (15.86) 7.62 (1.41)	58	15.13 (13.20)	20.88 (14.05) 7.08 (1.49)	0.53 [-3.52, 4.59], 0.795	0.05 [-0.31, 0.40]
Week 73	34	12.09 (10.09)	21.08 (17.18) 8.93 (2.05)	31	16.85 (11.34)	22.58 (14.05) 6.47 (2.18)	2.46 [-3.53, 8.45], 0.417	0.20 [-0.29, 0.69]
Week 85	17	13.40 (15.35)	18.95 (17.35) 7.36 (2.09)	11	17.17 (13.48)	25.76 (15.96) 7.08 (2.53)	0.28 [-6.32, 6.89], 0.932	0.03 [-0.73, 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 safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:04

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	11.23 (10.89)	NE (NE)	6.14 (1.22)	50	10.44 (9.43)	NE (NE)	3.32 (1.20)	2.82 [-0.59, 6.23], 0.104	0.33 [-0.07, 0.74]
Week 13	42	11.64 (10.96)	15.34 (10.75)	4.35 (1.50)	49	10.66 (9.41)	14.51 (10.69)	3.70 (1.40)	0.64 [-3.44, 4.72], 0.755	0.06 [-0.35, 0.48]
Week 25	42	11.90 (10.95)	17.46 (12.00)	6.06 (1.67)	47	10.40 (9.45)	14.78 (12.33)	4.30 (1.57)	1.75 [-2.80, 6.31], 0.446	0.16 [-0.26, 0.58]
Week 37	39	11.68 (11.31)	15.53 (12.50)	4.44 (1.68)	47	10.05 (9.53)	13.59 (12.03)	3.54 (1.55)	0.90 [-3.64, 5.44], 0.695	0.08 [-0.34, 0.51]
Week 49	30	13.70 (11.92)	19.44 (13.11)	7.41 (2.33)	36	8.95 (9.13)	14.04 (15.68)	3.81 (2.13)	3.59 [-2.75, 9.94], 0.262	0.27 [-0.22, 0.76]
Week 61	24	12.96 (11.55)	19.91 (11.10)	8.38 (1.72)	24	7.87 (9.11)	12.73 (10.03)	2.96 (1.73)	5.42 [0.47, 10.36], 0.032	0.61 [0.03, 1.19]
Week 73	16	10.76 (10.44)	17.01 (12.08)	6.23 (2.59)	14	5.56 (6.89)	9.92 (12.74)	1.61 (3.00)	4.62 [-3.45, 12.69], 0.253	0.40 [-0.32, 1.12]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:04

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	13.29 (9.95)	NE (NE)	8.45 (1.68)	22	15.40 (13.49)	NE (NE)	5.14 (2.03)	3.32 [-2.02, 8.66], 0.216	0.34 [-0.22, 0.90]
Week 13	27	13.17 (10.12)	19.96 (10.81)	6.39 (2.11)	22	15.40 (13.49)	19.95 (14.10)	5.14 (2.35)	1.25 [-5.11, 7.60], 0.695	0.11 [-0.45, 0.67]
Week 25	27	13.37 (10.13)	20.16 (12.34)	6.21 (2.31)	20	15.83 (13.64)	21.11 (15.98)	5.85 (2.67)	0.36 [-6.76, 7.48], 0.919	0.03 [-0.55, 0.61]
Week 37	26	13.68 (9.97)	22.86 (14.77)	9.17 (2.56)	16	13.54 (13.14)	16.32 (13.53)	3.95 (3.16)	5.23 [-2.97, 13.43], 0.206	0.39 [-0.24, 1.02]
Week 49	22	14.39 (10.09)	22.22 (10.71)	8.53 (2.24)	11	12.63 (14.07)	15.66 (18.56)	1.82 (3.15)	6.71 [-1.16, 14.59], 0.092	0.60 [-0.14, 1.34]
Week 61	18	15.12 (10.58)	21.60 (13.73)	8.76 (2.21)	10	13.89 (14.16)	23.33 (16.10)	6.94 (2.88)	1.81 [-5.62, 9.24], 0.622	0.18 [-0.59, 0.96]
Week 73	13	14.53 (8.35)	26.50 (13.45)	11.67 (3.73)	9	15.43 (14.10)	23.46 (15.66)	7.12 (4.54)	4.55 [-7.61, 16.71], 0.447	0.31 [-0.55, 1.16]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:04

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	98	13.04 (12.57)	NE (NE)	6.32 (1.13)	90	14.57 (12.51)	NE (NE)	6.70 (1.17)	-0.38 [-3.60, 2.85], 0.818	-0.03 [-0.32, 0.25]
Week 13	96	13.31 (12.55)	18.29 (13.27)	4.79 (1.15)	87	14.43 (12.46)	20.11 (12.88)	5.83 (1.21)	-1.04 [-4.34, 2.25], 0.533	-0.09 [-0.38, 0.20]
Week 25	87	13.35 (12.52)	18.01 (10.44)	4.31 (1.12)	88	14.84 (12.51)	21.15 (14.12)	6.77 (1.13)	-2.46 [-5.59, 0.68], 0.123	-0.23 [-0.53, 0.07]
Week 37	87	12.90 (12.17)	19.60 (13.97)	6.41 (1.28)	84	14.15 (12.54)	20.70 (13.94)	7.00 (1.32)	-0.59 [-4.21, 3.03], 0.748	-0.05 [-0.35, 0.25]
Week 49	64	14.84 (12.60)	20.05 (13.41)	6.44 (1.42)	69	14.09 (12.77)	19.57 (14.22)	6.24 (1.41)	0.20 [-3.75, 4.15], 0.919	0.02 [-0.32, 0.36]
Week 61	45	13.70 (12.79)	20.62 (13.69)	7.72 (1.59)	47	13.83 (12.47)	20.80 (13.13)	7.50 (1.58)	0.22 [-4.22, 4.66], 0.921	0.02 [-0.39, 0.43]
Week 73	28	10.91 (10.74)	17.66 (12.66)	7.41 (1.89)	26	14.74 (10.42)	20.09 (14.58)	6.02 (1.92)	1.39 [-3.98, 6.76], 0.609	0.14 [-0.40, 0.67]
Week 85	13	11.54 (16.74)	18.38 (16.88)	7.17 (2.72)	10	12.78 (11.43)	18.89 (13.66)	7.52 (2.99)	-0.35 [-8.55, 7.85], 0.931	-0.03 [-0.86, 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 safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:05

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	8.89 (10.22)	NE (NE)	7.12 (1.89)	49	10.77 (11.19)	NE (NE)	4.18 (1.83)	2.94 [-2.32, 8.20], 0.268	0.22 [-0.18, 0.63]
Week 13	44	9.09 (10.24)	14.39 (13.14)	4.85 (1.55)	49	10.77 (11.19)	12.24 (10.82)	1.86 (1.48)	2.99 [-1.28, 7.25], 0.167	0.28 [-0.13, 0.69]
Week 25	42	8.99 (10.19)	17.59 (16.04)	7.96 (1.84)	44	10.98 (11.65)	14.65 (12.63)	4.27 (1.79)	3.69 [-1.42, 8.80], 0.155	0.30 [-0.12, 0.73]
Week 37	45	8.89 (10.22)	17.90 (17.04)	8.87 (1.96)	45	11.11 (11.42)	15.68 (14.71)	4.79 (1.93)	4.08 [-1.39, 9.55], 0.142	0.31 [-0.11, 0.72]
Week 49	34	9.15 (10.32)	19.44 (18.62)	9.09 (2.30)	36	9.72 (11.38)	15.12 (15.75)	4.51 (2.23)	4.58 [-1.80, 10.95], 0.157	0.33 [-0.14, 0.80]
Week 61	23	8.94 (9.87)	16.91 (17.12)	6.71 (2.34)	25	11.11 (12.32)	12.22 (11.11)	3.84 (2.26)	2.87 [-3.66, 9.41], 0.383	0.24 [-0.32, 0.81]
Week 73	9	9.88 (10.68)	16.67 (24.53)	5.23 (5.43)	10	7.78 (10.54)	10.56 (12.41)	5.79 (5.22)	-0.57 [-16.27, 15.14], 0.941	-0.03 [-0.93, 0.87]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:05

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 (Low Volume)

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	143	15 (10.5%)	128 (89.5%)	11.30 (0.62)	NE [12.81; NE]	1.41 [0.61; 3.24]	0.4149	0.1276
Placebo + ADT	122	9 (7.4%)	113 (92.6%)	12.33 (0.63)	NE [14.00; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	15.17 (0.93)	NE [13.83; NE]	0.41 [0.12; 1.37]	0.1361	0.1276
Placebo + ADT	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	10.46 (1.04)	NE [6.01; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	13.52 (1.83)	16.59 [5.62; NE]	0.85 [0.14; 5.08]	0.8563	0.1018
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	5.61 (0.53)	NE [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	11 (9.8%)	101 (90.2%)	11.00 (0.82)	NE [8.84; NE]	1.79 [0.69; 4.65]	0.2218	0.1018
Placebo + ADT	99	7 (7.1%)	92 (92.9%)	12.46 (0.65)	NE [14.03; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	12.83 (0.68)	NE [13.90; NE]	0.35 [0.10; 1.15]	0.0706	0.1018
Placebo + ADT	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	11.03 (1.02)	14.00 [13.83; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.48).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:06

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	49	10.88 (22.96)	NE (NE)	1.76 (2.30)	41	19.51 (35.73)	NE (NE)	0.77 (2.54)	0.99 [-5.86, 7.84], 0.774	0.06 [-0.36, 0.47]
Week 13	37	10.46 (22.60)	13.51 (22.85)	0.52 (3.33)	32	16.00 (33.16)	20.83 (33.60)	0.70 (3.61)	-0.18 [-9.94, 9.58], 0.971	-0.01 [-0.48, 0.46]
Week 25	34	9.22 (21.65)	15.69 (28.70)	1.39 (3.37)	31	16.67 (33.69)	16.13 (25.63)	-3.82 (3.60)	5.21 [-4.57, 14.98], 0.295	0.26 [-0.23, 0.74]
Week 37	38	8.84 (18.97)	15.79 (24.18)	4.33 (3.30)	28	16.28 (32.83)	14.29 (30.67)	-5.13 (3.80)	9.46 [-0.54, 19.46], 0.064	0.46 [-0.04, 0.95]
Week 49	23	9.68 (19.61)	15.94 (28.19)	2.73 (4.03)	21	16.67 (33.76)	25.40 (39.31)	3.00 (4.34)	-0.26 [-12.01, 11.48], 0.965	-0.01 [-0.60, 0.58]
Week 61	20	8.97 (20.13)	11.67 (22.36)	-0.18 (4.46)	15	13.10 (27.72)	26.67 (36.08)	9.09 (5.06)	-9.26 [-22.56, 4.03], 0.171	-0.46 [-1.13, 0.22]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:06

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	18	7.41 (24.40)	NE (NE)	-4.95 (3.11)	23	14.49 (24.26)	NE (NE)	3.61 (2.73)	-8.56 [-16.95, -0.18], 0.046	-0.62 [-1.25, 0.01]
Week 13	16	7.41 (24.40)	6.25 (18.13)	-4.97 (5.29)	16	13.33 (23.57)	20.83 (26.87)	5.18 (5.30)	-10.16 [-25.17, 4.85], 0.183	-0.46 [-1.16, 0.24]
Week 25	14	6.67 (23.20)	7.14 (19.30)	-0.81 (5.69)	17	13.89 (23.91)	21.57 (37.16)	2.59 (5.18)	-3.40 [-18.88, 12.08], 0.664	-0.15 [-0.86, 0.56]
Week 37	12	5.56 (23.57)	2.78 (9.62)	-9.43 (6.11)	18	13.89 (23.91)	18.52 (30.73)	4.39 (4.97)	-13.82 [-29.53, 1.89], 0.084	-0.63 [-1.37, 0.12]
Week 49	9	7.69 (27.74)	7.41 (22.22)	-4.57 (7.02)	13	11.11 (16.17)	15.38 (22.01)	2.29 (5.83)	-6.87 [-24.96, 11.23], 0.453	-0.31 [-1.17, 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:06

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)			Placebo + ADT (n=99)			Enzalutamide + ADT vs Placebo + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	35	10.48 (22.54)	NE (NE) / 3.41 (2.89)	31	16.13 (32.05)	NE (NE) / 0.82 (2.83)	2.58 [-5.52, 10.68], 0.527	0.15 [-0.33, 0.64]
Week 13	27	9.65 (21.79)	14.81 (23.27) / 3.61 (4.02)	22	13.89 (30.21)	19.70 (31.97) / -0.90 (4.43)	4.51 [-7.45, 16.46], 0.458	0.21 [-0.36, 0.77]
Week 25	26	9.01 (21.73)	16.67 (30.18) / 3.38 (4.00)	24	13.51 (29.88)	15.28 (24.04) / -3.78 (4.20)	7.16 [-4.33, 18.65], 0.220	0.34 [-0.22, 0.90]
Week 37	24	6.48 (15.57)	13.89 (23.91) / 2.42 (4.22)	23	15.15 (31.28)	17.39 (31.57) / -2.96 (4.32)	5.38 [-6.66, 17.42], 0.379	0.25 [-0.32, 0.83]
Week 49	12	10.00 (19.04)	16.67 (26.59) / 1.09 (5.63)	18	15.05 (32.02)	27.78 (38.35) / 4.47 (4.84)	-3.38 [-18.04, 11.28], 0.649	-0.16 [-0.90, 0.57]
Week 61	11	7.41 (18.28)	18.18 (27.34) / 6.53 (6.14)	13	11.11 (26.53)	25.64 (38.86) / 7.29 (5.59)	-0.76 [-17.19, 15.67], 0.928	-0.04 [-0.84, 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 safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:07

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	25	8.00 (24.11)	NE (NE)	-1.93 (2.84)	27	17.28 (31.17)	NE (NE)	4.75 (2.77)	-6.67 [-14.57, 1.23], 0.096	-0.45 [-1.00, 0.10]
Week 13	21	8.00 (24.11)	6.35 (17.06)	-4.32 (4.35)	18	16.09 (30.37)	27.78 (34.77)	10.19 (4.76)	-14.51 [-27.33, -1.69], 0.027	-0.70 [-1.35, -0.05]
Week 25	18	5.56 (21.23)	5.56 (17.15)	-3.41 (4.66)	18	17.95 (31.60)	20.37 (34.56)	-0.43 (4.78)	-2.98 [-16.34, 10.39], 0.660	-0.14 [-0.80, 0.51]
Week 37	20	8.00 (24.11)	8.33 (18.34)	-2.00 (4.48)	18	17.28 (31.17)	16.67 (32.84)	2.15 (4.70)	-4.15 [-17.08, 8.79], 0.527	-0.20 [-0.84, 0.44]
Week 49	14	5.56 (23.57)	11.90 (30.96)	3.56 (5.29)	14	15.94 (28.19)	16.67 (28.50)	2.78 (5.28)	0.78 [-14.05, 15.61], 0.918	0.04 [-0.70, 0.78]
Week 61	11	7.14 (26.73)	3.03 (10.05)	-3.47 (7.62)	10	16.67 (24.34)	20.00 (17.21)	9.04 (6.28)	-12.51 [-31.29, 6.27], 0.190	-0.55 [-1.42, 0.32]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:07

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 (Low Volume)

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	148	85 (57.4%)	63 (42.6%)	13.16 (1.01)	8.54 [5.59; 14.06]	1.10 [0.81; 1.49]	0.5601	0.4300
Conventional NSAA + ADT	148	81 (54.7%)	67 (45.3%)	13.94 (1.01)	10.94 [5.55; 16.59]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	29 (61.7%)	18 (38.3%)	14.31 (2.05)	8.43 [2.83; 19.61]	0.83 [0.49; 1.42]	0.5034	0.4300
Conventional NSAA + ADT	47	27 (57.4%)	20 (42.6%)	13.42 (2.29)	5.52 [2.76; 24.87]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	27 (75.0%)	9 (25.0%)	8.53 (1.59)	5.59 [1.15; 8.31]	2.12 [1.21; 3.72]	0.0074	0.0373
Conventional NSAA + ADT	50	24 (48.0%)	26 (52.0%)	17.98 (2.25)	19.38 [5.49; 33.38]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	16 (55.2%)	13 (44.8%)	17.52 (2.67)	14.23 [5.52; NE]	0.77 [0.38; 1.57]	0.4738	0.0373
Conventional NSAA + ADT	24	15 (62.5%)	9 (37.5%)	10.59 (1.58)	8.08 [5.36; 19.19]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	71 (54.6%)	59 (45.4%)	13.68 (1.10)	10.84 [5.55; 16.82]	0.90 [0.65; 1.27]	0.5601	0.0373
Conventional NSAA + ADT	121	69 (57.0%)	52 (43.0%)	11.81 (1.02)	6.70 [5.32; 11.14]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 7.78).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:14

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	128	19.15 (15.79)	NE (NE) 2.51 (0.81)	130	15.82 (14.48)	NE (NE) -0.31 (0.82)	2.82 [0.54, 5.10], 0.015	0.30 [0.06, 0.55]
Day 29	121	18.66 (15.37)	19.77 (16.88) 1.40 (1.02)	120	15.96 (14.37)	15.84 (13.14) -0.39 (1.01)	1.79 [-1.03, 4.61], 0.212	0.16 [-0.09, 0.41]
Week 12	118	19.63 (15.95)	21.63 (16.83) 2.62 (1.03)	123	15.88 (14.63)	16.57 (13.75) 0.43 (1.00)	2.19 [-0.64, 5.02], 0.129	0.20 [-0.06, 0.45]
Week 24	117	19.03 (15.88)	19.79 (14.78) 1.78 (1.03)	122	15.99 (14.61)	16.18 (14.54) -0.10 (1.01)	1.89 [-0.94, 4.72], 0.191	0.17 [-0.09, 0.42]
Week 36	113	18.50 (15.33)	20.17 (15.70) 2.75 (1.04)	116	15.79 (14.38)	14.58 (12.45) -1.08 (1.02)	3.83 [0.97, 6.70], 0.009	0.35 [0.08, 0.61]
Week 48	106	18.23 (15.21)	19.35 (14.06) 2.65 (1.05)	111	15.08 (14.15)	15.51 (12.68) 0.18 (1.04)	2.47 [-0.44, 5.38], 0.096	0.23 [-0.04, 0.49]
Week 60	105	17.86 (15.00)	19.22 (15.28) 2.51 (1.05)	102	15.54 (14.60)	15.80 (14.11) 0.55 (1.06)	1.96 [-0.98, 4.90], 0.191	0.18 [-0.09, 0.45]
Week 72	106	17.55 (14.72)	18.99 (13.38) 2.50 (1.05)	93	15.89 (14.93)	14.61 (12.96) -0.64 (1.09)	3.14 [0.17, 6.11], 0.039	0.29 [0.01, 0.57]
Week 84	106	17.56 (14.90)	18.81 (15.29) 2.36 (1.05)	86	15.97 (15.33)	15.28 (12.27) 0.33 (1.11)	2.03 [-0.98, 5.03], 0.186	0.19 [-0.09, 0.48]
Week 96	97	17.77 (15.43)	19.18 (14.18) 2.29 (1.08)	76	15.70 (14.38)	14.97 (11.51) 0.21 (1.15)	2.09 [-1.01, 5.18], 0.186	0.20 [-0.10, 0.50]
Week 108	80	17.54 (15.83)	20.11 (15.87) 2.80 (1.13)	63	14.64 (14.73)	15.61 (11.84) 0.96 (1.22)	1.84 [-1.43, 5.12], 0.270	0.18 [-0.15, 0.52]
Week 120	74	18.93 (16.11)	19.84 (15.23) 1.79 (1.17)	57	14.49 (12.19)	15.31 (10.25) -0.03 (1.26)	1.82 [-1.56, 5.21], 0.291	0.18 [-0.16, 0.53]
Week 132	65	18.57 (16.26)	21.22 (14.73) 2.54 (1.21)	47	14.30 (12.54)	16.15 (13.85) 0.57 (1.35)	1.96 [-1.61, 5.53], 0.281	0.20 [-0.17, 0.58]
Week 144	49	18.34 (16.98)	20.35 (15.73) 1.41 (1.33)	40	12.63 (9.49)	13.76 (9.60) 0.04 (1.44)	1.37 [-2.49, 5.23], 0.486	0.15 [-0.27, 0.57]
Week 156	45	18.07 (16.73)	19.30 (15.72) 2.23 (1.37)	34	12.13 (10.43)	11.40 (11.06) -1.45 (1.54)	3.68 [-0.38, 7.73], 0.075	0.40 [-0.05, 0.85]
Week 168	47	17.98 (16.66)	22.40 (16.92) 4.89 (1.35)	33	11.99 (9.59)	14.05 (11.05) -0.87 (1.55)	5.76 [1.70, 9.82], 0.005	0.63 [0.17, 1.08]
Week 180	38	18.17 (16.72)	20.07 (11.51) 3.29 (1.45)	19	10.83 (9.21)	11.28 (10.33) -1.74 (1.95)	5.03 [0.23, 9.83], 0.040	0.57 [0.01, 1.13]
Week 192	22	17.34 (14.11)	17.37 (11.37) 2.76 (1.79)	14	10.42 (7.80)	12.20 (9.59) -2.59 (2.28)	5.35 [-0.37, 11.07], 0.067	0.61 [-0.07, 1.30]
Week 204	16	18.90 (14.97)	16.93 (11.23) 2.68 (2.06)	11	9.85 (7.97)	12.88 (9.02) 0.12 (2.56)	2.56 [-4.00, 9.13], 0.444	0.29 [-0.48, 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:14

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	20.65 (17.54)	NE (NE) / 1.16 (1.62)	38	19.62 (14.53)	NE (NE) / 2.19 (1.79)	-1.03 [-5.83, 3.77], 0.671	-0.09 [-0.54, 0.35]
Day 29	37	20.64 (17.50)	22.32 (18.04) / 1.54 (2.10)	36	19.66 (14.93)	21.08 (16.75) / 1.19 (2.14)	0.35 [-5.55, 6.25], 0.907	0.03 [-0.43, 0.49]
Week 12	37	19.85 (17.89)	20.79 (16.87) / 1.74 (2.10)	35	20.01 (14.53)	21.10 (18.84) / 1.72 (2.16)	0.03 [-5.90, 5.96], 0.993	0.00 [-0.46, 0.46]
Week 24	38	20.86 (17.72)	18.48 (11.33) / -0.35 (2.08)	36	19.20 (14.75)	23.26 (16.78) / 4.17 (2.14)	-4.51 [-10.40, 1.37], 0.132	-0.35 [-0.81, 0.11]
Week 36	38	20.65 (17.54)	19.80 (11.76) / 0.74 (2.08)	31	19.48 (14.77)	22.58 (14.42) / 2.70 (2.23)	-1.96 [-7.98, 4.06], 0.522	-0.15 [-0.63, 0.32]
Week 48	35	20.52 (18.31)	19.29 (13.32) / 0.81 (2.13)	27	19.28 (14.68)	22.07 (17.02) / 1.94 (2.32)	-1.13 [-7.34, 5.08], 0.720	-0.09 [-0.59, 0.41]
Week 60	33	20.38 (17.66)	17.62 (10.93) / -0.31 (2.16)	29	16.94 (10.97)	20.40 (13.19) / 1.23 (2.29)	-1.54 [-7.73, 4.66], 0.626	-0.12 [-0.62, 0.38]
Week 72	35	20.75 (17.73)	20.97 (13.75) / 1.78 (2.13)	26	17.45 (11.25)	22.76 (16.51) / 3.25 (2.36)	-1.47 [-7.73, 4.78], 0.644	-0.12 [-0.63, 0.39]
Week 84	33	19.28 (16.21)	18.07 (12.30) / 0.31 (2.16)	20	17.57 (11.15)	21.04 (16.86) / 1.74 (2.56)	-1.43 [-8.02, 5.15], 0.668	-0.12 [-0.68, 0.44]
Week 96	34	17.53 (14.09)	19.10 (13.87) / 1.28 (2.15)	19	17.90 (10.83)	18.86 (18.39) / -0.97 (2.59)	2.25 [-4.37, 8.88], 0.504	0.19 [-0.37, 0.75]
Week 108	30	18.05 (14.27)	19.94 (18.29) / 2.47 (2.22)	16	17.80 (11.06)	21.61 (20.71) / 3.46 (2.75)	-0.98 [-7.92, 5.96], 0.781	-0.08 [-0.69, 0.52]
Week 120	27	19.75 (17.36)	19.40 (17.78) / 0.86 (2.28)	13	17.81 (11.81)	20.19 (16.65) / 2.32 (2.95)	-1.46 [-8.80, 5.89], 0.697	-0.13 [-0.79, 0.53]
Week 132	18	22.22 (17.27)	21.69 (16.32) / 1.89 (2.61)	5	20.83 (14.43)	38.33 (30.39) / 11.97 (4.35)	-10.08 [-19.98, -0.17], 0.046	-0.97 [-2.00, 0.06]
Week 144	16	21.09 (18.29)	22.58 (15.24) / 4.65 (2.70)	6	18.06 (15.06)	22.22 (22.62) / 2.94 (4.00)	1.71 [-7.79, 11.21], 0.724	0.16 [-0.78, 1.10]
Week 156	11	24.24 (19.17)	19.37 (13.68) / 0.73 (3.17)	2	35.42 (14.73)	37.50 (5.89) / -3.92 (6.90)	4.64 [-9.84, 19.12], 0.529	0.45 [-1.07, 1.97]
Week 168	9	28.70 (21.39)	18.98 (11.43) / -0.75 (3.56)	5	20.00 (15.98)	20.83 (21.45) / -0.88 (4.33)	0.13 [-10.82, 11.08], 0.982	0.01 [-1.08, 1.11]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:15

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	18.45 (15.88)	NE (NE) 6.30 (1.85)	41	17.41 (15.51)	NE (NE) -0.57 (1.62)	6.87 [1.96, 11.77], 0.007	0.65 [0.17, 1.12]
Day 29	30	18.93 (15.93)	25.83 (20.51) 6.77 (2.27)	38	18.46 (15.62)	17.86 (14.39) -0.45 (1.99)	7.22 [1.26, 13.18], 0.018	0.57 [0.08, 1.06]
Week 12	29	19.58 (15.80)	25.10 (18.98) 5.34 (2.29)	40	17.01 (15.50)	16.13 (16.54) -1.52 (1.97)	6.86 [0.89, 12.82], 0.025	0.54 [0.06, 1.03]
Week 24	27	19.03 (15.99)	22.16 (18.21) 3.76 (2.32)	41	17.41 (15.51)	16.17 (14.25) -1.42 (1.96)	5.18 [-0.83, 11.18], 0.091	0.41 [-0.08, 0.90]
Week 36	28	18.79 (15.86)	25.04 (18.62) 6.40 (2.31)	39	17.66 (15.85)	16.77 (14.23) -0.93 (1.98)	7.33 [1.33, 13.34], 0.017	0.59 [0.09, 1.08]
Week 48	26	18.61 (16.49)	24.40 (19.88) 6.23 (2.35)	38	17.91 (15.95)	17.98 (15.07) -0.04 (1.99)	6.27 [0.19, 12.35], 0.043	0.51 [0.00, 1.01]
Week 60	23	17.03 (16.23)	23.68 (20.64) 6.56 (2.42)	35	17.06 (14.17)	16.43 (13.29) -1.23 (2.03)	7.79 [1.56, 14.02], 0.015	0.65 [0.11, 1.19]
Week 72	25	17.69 (16.14)	23.17 (16.19) 5.91 (2.37)	32	16.97 (14.48)	15.12 (14.65) -2.26 (2.08)	8.17 [1.95, 14.39], 0.010	0.68 [0.14, 1.22]
Week 84	26	17.17 (16.03)	21.70 (17.76) 5.02 (2.35)	25	18.50 (15.55)	15.50 (11.51) -2.11 (2.21)	7.13 [0.77, 13.50], 0.028	0.61 [0.04, 1.17]
Week 96	24	16.84 (15.90)	23.26 (16.30) 5.99 (2.40)	24	18.22 (14.54)	17.83 (13.85) -0.29 (2.24)	6.28 [-0.19, 12.74], 0.057	0.54 [-0.04, 1.12]
Week 108	22	17.23 (16.13)	24.38 (16.13) 6.91 (2.44)	21	19.31 (14.95)	18.06 (14.51) -0.52 (2.32)	7.42 [0.77, 14.07], 0.029	0.66 [0.04, 1.27]
Week 120	19	19.33 (16.25)	25.44 (17.83) 6.78 (2.54)	16	21.09 (16.06)	20.31 (14.10) -0.12 (2.53)	6.90 [-0.15, 13.94], 0.055	0.64 [-0.05, 1.32]
Week 132	16	17.75 (14.92)	24.74 (19.15) 5.61 (2.66)	14	22.32 (16.06)	26.49 4.16 (2.66) (22.27)	1.45 [-5.97, 8.86], 0.701	0.14 [-0.58, 0.85]
Week 144	14	18.79 (15.54)	29.76 (22.52) 10.63 (2.77)	10	19.58 (14.17)	20.42 (17.29) -0.65 (2.96)	11.29 [3.32, 19.25], 0.006	1.11 [0.24, 1.98]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:15

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	25.62 (19.05)	NE (NE) -1.17 (1.93)	22	18.26 (17.05)	NE (NE) 0.93 (2.17)	-2.10 [-8.01, 3.80], 0.477	-0.20 [-0.76, 0.37]
Day 29	26	26.12 (19.24)	25.07 -0.22 (2.32)	21	18.74 (17.33)	16.67 -2.93 (2.58)	2.70 [-4.25, 9.66], 0.442	0.22 [-0.36, 0.80]
Week 12	25	25.83 (19.73)	25.62 0.70 (2.35)	21	18.74 (17.33)	19.05 -0.64 (2.58)	1.34 [-5.64, 8.33], 0.703	0.11 [-0.47, 0.69]
Week 24	24	26.33 (19.31)	19.62 -3.15 (2.37)	20	18.54 (17.43)	21.49 0.95 (2.60)	-4.11 [-11.14, 2.93], 0.250	-0.34 [-0.94, 0.26]
Week 36	24	26.33 (19.31)	21.72 -1.16 (2.37)	17	18.98 (19.06)	19.85 0.22 (2.71)	-1.38 [-8.56, 5.81], 0.705	-0.12 [-0.74, 0.51]
Week 48	20	26.98 (20.14)	19.76 -2.00 (2.47)	16	19.38 (19.55)	20.31 -0.48 (2.75)	-1.52 [-8.90, 5.85], 0.684	-0.13 [-0.79, 0.53]
Week 60	20	25.57 (18.74)	18.72 -1.86 (2.46)	16	19.38 (19.55)	23.18 2.49 (2.75)	-4.35 [-11.71, 3.01], 0.244	-0.38 [-1.04, 0.28]
Week 72	20	26.19 (19.15)	19.58 -1.97 (2.47)	12	23.76 (20.81)	28.82 6.12 (2.95)	-8.09 [-15.73, -0.45], 0.038	-0.74 [-1.48, 0.00]
Week 84	19	22.37 (16.79)	17.01 -2.55 (2.49)	13	22.25 (20.65)	25.96 3.71 (2.89)	-6.27 [-13.86, 1.32], 0.105	-0.57 [-1.29, 0.15]
Week 96	20	22.29 (16.35)	20.15 0.35 (2.47)	12	22.02 (21.55)	22.57 0.79 (2.95)	-0.44 [-8.08, 7.20], 0.909	-0.04 [-0.76, 0.68]
Week 108	17	22.45 (17.04)	20.76 0.04 (2.56)	9	20.11 (24.56)	20.37 2.90 (3.21)	-2.86 [-11.01, 5.29], 0.489	-0.27 [-1.09, 0.54]
Week 120	14	23.81 (18.45)	18.49 -2.76 (2.70)	7	13.10 (10.33)	11.90 (8.48) -1.25 (3.60)	-1.52 [-10.49, 7.45], 0.739	-0.15 [-1.06, 0.76]
Week 132	11	27.27 (19.31)	22.35 -1.42 (2.95)	5	13.33 (11.18)	14.17 (6.97) 0.72 (4.03)	-2.13 [-12.21, 7.94], 0.677	-0.21 [-1.27, 0.85]
Week 144	7	24.40 (22.36)	23.81 0.80 (3.35)	6	14.29 (9.58)	14.58 (9.77) -0.45 (3.78)	1.25 [-8.82, 11.33], 0.807	0.13 [-0.97, 1.22]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:15

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional NSAA + ADT	
Timepoint	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	N (1)	Baseline Value: Mean (SD)	Change from Baseline: Score Value: Mean (SD) / LSMean (SE)	Diff. in Mean Change (2) [95% CI], p-value	SMD as Hedges' g [95% CI]
Overall	110	18.31 (15.30)	NE (NE)	105	16.07 (13.67)	NE (NE)	1.27 [-1.13, 3.67], 0.298	0.14 [-0.13, 0.41]
Day 29	102	17.41 (14.52)	17.56 (15.11) 0.32 (1.10)	97	15.76 (13.48)	16.82 (14.46) 0.78 (1.12)	-0.46 [-3.54, 2.62], 0.771	-0.04 [-0.32, 0.24]
Week 12	101	18.22 (15.44)	19.33 (14.97) 1.95 (1.10)	97	16.32 (13.81)	17.85 (14.82) 1.95 (1.12)	-0.01 [-3.10, 3.08], 0.996	0.00 [-0.28, 0.28]
Week 24	104	17.96 (15.35)	18.73 (13.20) 1.62 (1.09)	97	16.02 (13.74)	17.71 (16.13) 1.77 (1.12)	-0.14 [-3.22, 2.93], 0.928	-0.01 [-0.29, 0.26]
Week 36	99	17.34 (14.60)	18.27 (12.76) 2.01 (1.11)	91	15.65 (12.95)	15.38 (12.59) -0.07 (1.14)	2.07 [-1.05, 5.20], 0.193	0.19 [-0.10, 0.47]
Week 48	95	17.06 (14.43)	17.86 (11.88) 2.19 (1.12)	84	14.33 (12.18)	15.58 (13.00) 0.96 (1.17)	1.23 [-1.96, 4.42], 0.450	0.11 [-0.18, 0.41]
Week 60	95	17.18 (14.44)	17.69 (12.57) 1.54 (1.12)	80	14.61 (12.32)	15.72 (13.77) 1.22 (1.19)	0.32 [-2.90, 3.53], 0.846	0.03 [-0.27, 0.33]
Week 72	96	16.83 (14.12)	18.50 (12.32) 2.45 (1.12)	75	14.71 (12.51)	14.94 (12.65) 0.34 (1.21)	2.11 [-1.13, 5.35], 0.202	0.20 [-0.11, 0.50]
Week 84	94	17.32 (14.63)	18.12 (13.58) 2.14 (1.12)	68	14.36 (12.57)	14.85 (13.10) 1.18 (1.25)	0.96 [-2.36, 4.27], 0.571	0.09 [-0.22, 0.40]
Week 96	87	16.90 (14.47)	17.80 (13.21) 1.40 (1.15)	59	14.09 (10.87)	13.52 (11.72) 0.11 (1.31)	1.29 [-2.14, 4.71], 0.461	0.12 [-0.21, 0.45]
Week 108	71	16.63 (14.67)	18.56 (17.56) 2.33 (1.22)	49	12.67 (10.45)	15.65 (13.44) 2.41 (1.40)	-0.08 [-3.74, 3.57], 0.965	-0.01 [-0.37, 0.36]
Week 120	68	18.14 (16.05)	18.38 (15.15) 1.17 (1.24)	47	13.37 (10.28)	15.46 (11.06) 1.21 (1.42)	-0.04 [-3.75, 3.67], 0.983	0.00 [-0.38, 0.37]
Week 132	56	18.27 (16.14)	20.14 (14.07) 2.60 (1.32)	33	12.29 (10.50)	15.42 (14.59) 0.42 (1.62)	2.17 [-1.95, 6.30], 0.302	0.22 [-0.21, 0.66]
Week 144	44	18.24 (17.10)	17.61 (11.76) 0.31 (1.44)	30	11.06 (8.29)	13.08 (10.09) 1.10 (1.69)	-0.80 [-5.19, 3.59], 0.721	-0.08 [-0.55, 0.38]
Week 156	41	17.28 (15.74)	15.97 (10.69) 0.35 (1.47)	25	11.00 (9.69)	9.67 (8.48) -1.77 (1.82)	2.12 [-2.49, 6.74], 0.367	0.23 [-0.27, 0.72]
Week 168	43	17.73 (16.39)	20.90 (15.80) 4.83 (1.44)	28	10.42 (7.82)	13.14 (11.25) 0.32 (1.75)	4.51 [0.01, 9.00], 0.050	0.47 [-0.01, 0.95]
Week 180	32	16.22 (16.12)	19.01 (10.15) 3.16 (1.61)	17	10.54 (7.81)	12.25 (10.57) -0.51 (2.15)	3.67 [-1.60, 8.94], 0.172	0.40 [-0.19, 1.00]
Week 192	21	14.40 (8.94)	17.86 (11.50) 2.59 (1.92)	14	10.71 (7.79)	13.39 (9.55) -0.14 (2.44)	2.73 [-3.21, 8.68], 0.367	0.30 [-0.38, 0.98]
Week 204	16	14.21 (8.25)	17.97 (11.05) 2.41 (2.16)	10	10.00 (8.38)	13.75 (9.01) 1.20 (2.89)	1.20 [-5.66, 8.06], 0.731	0.13 [-0.66, 0.93]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:15

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 (Low Volume)

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	148	87 (58.8%)	61 (41.2%)	17.84 (1.53)	11.07 [5.59; 17.48]	1.21 [0.89; 1.64]	0.2161	0.2001
Conventional NSAA + ADT	148	81 (54.7%)	67 (45.3%)	18.59 (1.26)	16.56 [11.14; 22.83]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	27 (57.4%)	20 (42.6%)	19.08 (2.24)	16.99 [8.51; 27.76]	0.80 [0.46; 1.39]	0.4206	0.2001
Conventional NSAA + ADT	47	25 (53.2%)	22 (46.8%)	14.92 (2.23)	8.28 [5.42; 25.03]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	13.70 (2.71)	4.29 [2.63; 19.35]	1.61 [0.90; 2.86]	0.1034	0.2168
Conventional NSAA + ADT	50	25 (50.0%)	25 (50.0%)	17.99 (2.03)	17.08 [5.72; 32.23]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	22.29 (2.85)	27.66 [14.06; 36.01]	0.74 [0.35; 1.57]	0.4342	0.2168
Conventional NSAA + ADT	24	14 (58.3%)	10 (41.7%)	17.53 (3.32)	16.56 [5.39; 36.17]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	76 (58.5%)	54 (41.5%)	18.33 (1.62)	11.33 [5.68; 17.05]	1.09 [0.78; 1.51]	0.6287	0.2168
Conventional NSAA + ADT	121	67 (55.4%)	54 (44.6%)	16.05 (1.20)	13.57 [8.41; 20.27]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 3.93).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:16

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	126	4.78 (8.80)	NE (NE)	2.02 (0.46)	131	3.82 (6.56)	NE (NE)	1.24 (0.47)	0.78 [-0.50, 2.07], 0.232	0.15 [-0.10, 0.39]
Day 29	119	4.88 (8.96)	5.11 (8.69)	0.57 (0.64)	119	3.72 (6.45)	2.99 (7.02)	-0.92 (0.63)	1.50 [-0.26, 3.26], 0.095	0.22 [-0.04, 0.47]
Week 12	116	5.04 (9.01)	6.11 (8.54)	1.34 (0.64)	123	3.90 (6.67)	4.40 (7.86)	0.39 (0.62)	0.95 [-0.81, 2.71], 0.290	0.14 [-0.12, 0.39]
Week 24	115	4.73 (8.85)	6.11 (11.44)	1.55 (0.64)	120	3.80 (6.57)	4.31 (7.71)	0.42 (0.63)	1.13 [-0.64, 2.90], 0.210	0.16 [-0.09, 0.42]
Week 36	109	4.41 (7.60)	5.28 (7.62)	1.27 (0.66)	117	3.85 (6.52)	4.99 (8.19)	1.11 (0.64)	0.16 [-1.64, 1.95], 0.863	0.02 [-0.24, 0.28]
Week 48	101	4.11 (7.46)	5.28 (7.97)	1.50 (0.67)	112	3.87 (6.32)	4.34 (7.27)	0.60 (0.65)	0.90 [-0.93, 2.73], 0.334	0.13 [-0.14, 0.40]
Week 60	100	3.88 (6.94)	4.97 (8.31)	1.15 (0.68)	103	4.13 (6.48)	4.10 (7.11)	0.20 (0.67)	0.95 [-0.91, 2.81], 0.316	0.14 [-0.14, 0.42]
Week 72	102	3.52 (6.74)	6.37 (9.17)	2.79 (0.67)	91	4.03 (6.57)	5.31 (9.09)	1.32 (0.69)	1.48 [-0.42, 3.37], 0.127	0.22 [-0.06, 0.50]
Week 84	100	3.55 (6.56)	5.56 (7.04)	1.90 (0.68)	86	3.68 (6.08)	3.88 (6.48)	0.68 (0.71)	1.21 [-0.71, 3.13], 0.216	0.18 [-0.11, 0.47]
Week 96	91	3.67 (7.06)	6.41 (8.79)	2.28 (0.70)	76	4.06 (6.45)	4.17 (7.39)	0.62 (0.74)	1.67 [-0.33, 3.66], 0.101	0.25 [-0.05, 0.56]
Week 108	76	3.75 (7.13)	6.03 (11.27)	2.24 (0.74)	63	3.84 (6.49)	6.04 (9.17)	2.11 (0.79)	0.13 [-2.00, 2.26], 0.906	0.02 [-0.31, 0.35]
Week 120	71	3.13 (7.05)	6.57 (10.34)	3.32 (0.76)	56	4.24 (6.89)	8.33 (11.01)	3.55 (0.83)	-0.23 [-2.44, 1.99], 0.841	-0.04 [-0.39, 0.31]
Week 132	61	3.84 (7.61)	5.46 (8.18)	1.17 (0.80)	47	4.61 (7.33)	9.22 (11.02)	4.27 (0.89)	-3.10 [-5.45, -0.75], 0.010	-0.50 [-0.88, -0.11]
Week 144	46	3.90 (6.70)	6.76 (8.00)	2.87 (0.90)	39	3.97 (6.94)	5.41 (8.26)	0.92 (0.96)	1.95 [-0.62, 4.53], 0.138	0.32 [-0.11, 0.75]
Week 156	42	3.88 (6.89)	4.56 (7.63)	1.38 (0.93)	34	3.43 (7.14)	6.86 (11.87)	3.14 (1.02)	-1.75 [-4.45, 0.95], 0.204	-0.29 [-0.74, 0.16]
Week 168	45	4.35 (7.40)	5.62 (7.57)	1.95 (0.91)	33	4.29 (7.25)	5.81 (7.93)	1.42 (1.03)	0.53 [-2.16, 3.22], 0.699	0.09 [-0.36, 0.54]
Week 180	35	4.05 (6.98)	7.06 (8.26)	3.42 (1.00)	20	2.50 (4.76)	3.33 (4.99)	1.19 (1.29)	2.23 [-0.97, 5.44], 0.172	0.38 [-0.18, 0.93]
Week 192	20	4.92 (7.12)	7.50 (8.93)	3.28 (1.28)	14	3.57 (7.10)	5.36 (6.21)	0.55 (1.51)	2.73 [-1.16, 6.62], 0.169	0.47 [-0.22, 1.16]
Week 204	15	3.12 (5.16)	5.56 (6.03)	2.44 (1.48)	11	2.27 (3.89)	3.79 (4.35)	0.76 (1.73)	1.68 [-2.69, 6.05], 0.451	0.29 [-0.49, 1.07]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:17

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	3.46 (6.71)	NE (NE)	1.55 (0.82)	39	3.85 (6.85)	NE (NE)	2.31 (0.95)	-0.76 [-3.23, 1.71], 0.543	-0.13 [-0.57, 0.31]
Day 29	37	3.73 (6.90)	3.75 (7.03)	-0.13 (1.18)	36	3.83 (6.97)	3.94 (9.45)	-0.16 (1.20)	0.03 [-3.28, 3.35], 0.985	0.00 [-0.45, 0.46]
Week 12	38	3.29 (6.86)	4.82 (10.00)	1.78 (1.17)	37	3.60 (6.67)	4.50 (6.69)	0.81 (1.19)	0.97 [-2.32, 4.26], 0.562	0.13 [-0.32, 0.59]
Week 24	39	3.54 (6.77)	4.56 (8.77)	1.19 (1.16)	37	4.05 (6.98)	6.38 (9.73)	2.43 (1.19)	-1.24 [-4.51, 2.04], 0.458	-0.17 [-0.62, 0.28]
Week 36	40	3.46 (6.71)	4.17 (7.06)	0.67 (1.15)	31	2.69 (5.44)	5.65 (7.87)	2.53 (1.27)	-1.87 [-5.24, 1.51], 0.277	-0.26 [-0.73, 0.21]
Week 48	35	3.15 (6.62)	3.57 (8.88)	0.25 (1.20)	27	3.09 (5.73)	4.63 (8.12)	1.27 (1.33)	-1.02 [-4.56, 2.51], 0.569	-0.14 [-0.65, 0.36]
Week 60	35	3.33 (7.06)	5.48 (10.68)	2.25 (1.20)	29	2.87 (5.58)	4.02 (6.54)	0.93 (1.30)	1.32 [-2.16, 4.81], 0.456	0.18 [-0.31, 0.68]
Week 72	37	3.38 (6.93)	6.31 (10.28)	2.77 (1.18)	25	2.88 (5.75)	5.00 (8.33)	1.56 (1.37)	1.21 [-2.35, 4.77], 0.505	0.17 [-0.34, 0.68]
Week 84	34	2.62 (4.86)	2.45 (4.82)	0.62 (1.22)	19	2.78 (6.09)	7.89 (15.83)	3.61 (1.52)	-2.99 [-6.82, 0.84], 0.125	-0.43 [-1.00, 0.14]
Week 96	34	3.47 (7.01)	6.62 (11.20)	3.11 (1.21)	19	3.33 (6.28)	3.95 (5.81)	-0.23 (1.52)	3.34 [-0.48, 7.16], 0.087	0.48 [-0.09, 1.05]
Week 108	29	3.12 (6.94)	4.31 (7.91)	0.83 (1.28)	16	5.21 (7.38)	10.42 (15.06)	5.12 (1.64)	-4.30 [-8.40, -0.19], 0.040	-0.63 [-1.25, 0.00]
Week 120	26	4.17 (7.35)	6.73 (11.06)	3.22 (1.33)	13	5.13 (8.01)	6.41 (9.10)	1.84 (1.78)	1.38 [-2.97, 5.73], 0.534	0.21 [-0.46, 0.87]
Week 132	17	4.82 (8.48)	6.70 (13.03)	3.39 (1.57)	5	8.33 (10.54)	10.00 (13.69)	-0.15 (2.76)	3.54 [-2.64, 9.72], 0.261	0.55 [-0.46, 1.56]
Week 144	15	3.92 (8.39)	6.48 (13.55)	3.04 (1.64)	6	5.56 (6.80)	9.72 (9.74)	5.78 (2.49)	-2.75 [-8.59, 3.10], 0.356	-0.43 [-1.38, 0.53]
Week 156	10	2.27 (3.89)	0.83 (2.64)	-0.73 (2.18)	2	0.00 (0.00)	12.50 (17.68)	6.30 (4.52)	-7.03 [-16.12, 2.06], 0.129	-1.08 [-2.66, 0.50]
Week 168	9	2.78 (4.17)	2.78 (4.17)	0.97 (2.05)	5	5.00 (7.45)	6.67 (6.97)	2.96 (2.72)	-1.99 [-8.74, 4.75], 0.562	-0.30 [-1.40, 0.80]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:17

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	30	2.50 (5.43)	NE (NE)	2.74 (1.03)	43	3.10 (5.46)	NE (NE)	2.84 (0.88)	-0.10 [-2.81, 2.61], 0.943	-0.02 [-0.48, 0.45]
Day 29	29	2.59 (5.50)	4.89 (8.77)	2.16 (1.36)	39	3.33 (5.60)	2.56 (8.37)	-0.96 (1.16)	3.12 [-0.41, 6.65], 0.083	0.42 [-0.07, 0.91]
Week 12	28	2.68 (5.58)	5.36 (5.18)	2.35 (1.37)	42	3.17 (5.51)	4.76 (8.46)	1.66 (1.13)	0.68 [-2.83, 4.20], 0.701	0.09 [-0.39, 0.57]
Week 24	26	2.56 (5.66)	4.81 (5.86)	1.92 (1.40)	43	3.10 (5.46)	5.04 (8.75)	2.02 (1.13)	-0.11 [-3.66, 3.44], 0.953	-0.01 [-0.50, 0.47]
Week 36	26	2.47 (5.57)	5.77 (7.37)	2.76 (1.41)	40	3.12 (5.56)	3.75 (7.77)	1.06 (1.15)	1.69 [-1.89, 5.28], 0.353	0.23 [-0.26, 0.73]
Week 48	25	2.33 (5.65)	5.67 (6.24)	2.67 (1.42)	39	3.42 (5.64)	4.06 (8.73)	1.16 (1.16)	1.51 [-2.11, 5.14], 0.412	0.21 [-0.30, 0.71]
Week 60	21	2.54 (5.86)	6.35 (7.86)	3.15 (1.50)	36	3.24 (5.73)	4.09 (8.62)	1.40 (1.19)	1.75 [-2.02, 5.52], 0.361	0.25 [-0.29, 0.79]
Week 72	23	2.43 (5.75)	5.07 (7.43)	1.95 (1.46)	31	3.12 (5.89)	6.18 (10.31)	3.44 (1.24)	-1.49 [-5.26, 2.29], 0.439	-0.21 [-0.75, 0.33]
Week 84	25	2.33 (5.65)	4.67 (6.84)	1.91 (1.43)	24	2.33 (3.82)	2.43 (5.20)	1.28 (1.35)	0.63 [-3.23, 4.48], 0.749	0.09 [-0.47, 0.65]
Week 96	23	2.43 (5.75)	7.25 (7.24)	4.26 (1.46)	24	2.67 (4.64)	2.78 (7.23)	1.29 (1.35)	2.96 [-0.95, 6.87], 0.137	0.43 [-0.15, 1.00]
Week 108	21	2.65 (5.97)	5.56 (7.61)	2.38 (1.50)	21	2.78 (4.81)	4.76 (8.15)	3.08 (1.41)	-0.70 [-4.75, 3.35], 0.733	-0.10 [-0.71, 0.50]
Week 120	18	0.93 (2.69)	5.09 (7.08)	4.76 (1.61)	16	4.17 (6.80)	9.38 (13.22)	4.99 (1.57)	-0.23 [-4.74, 4.27], 0.920	-0.03 [-0.71, 0.64]
Week 132	13	1.11 (2.93)	3.85 (4.32)	3.45 (1.78)	14	4.17 (7.12)	12.50 (15.24)	6.93 (1.65)	-3.48 [-8.31, 1.35], 0.158	-0.53 [-1.30, 0.24]
Week 144	13	1.28 (3.13)	3.21 (4.22)	1.91 (1.78)	10	5.00 (8.05)	14.17 (11.15)	9.53 (1.91)	-7.62 [-12.86, -2.38], 0.004	-1.16 [-2.05, -0.27]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:17

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	6.17 (8.20)	NE (NE)	-0.68 (0.74)	22	2.65 (5.39)	NE (NE)	0.82 (0.85)	-1.50 [-3.78, 0.78], 0.192	-0.36 [-0.93, 0.20]
Day 29	25	6.41 (8.27)	4.67 (8.01)	-1.28 (1.09)	21	2.78 (5.49)	3.17 (5.58)	-0.35 (1.20)	-0.93 [-4.18, 2.33], 0.575	-0.16 [-0.74, 0.42]
Week 12	24	6.33 (8.43)	4.51 (7.36)	-1.30 (1.11)	21	2.78 (5.49)	3.97 (6.25)	0.59 (1.20)	-1.88 [-5.15, 1.38], 0.257	-0.33 [-0.92, 0.26]
Week 24	25	6.33 (8.43)	4.67 (6.84)	-0.78 (1.10)	19	2.78 (5.49)	4.53 (6.56)	1.43 (1.24)	-2.22 [-5.54, 1.10], 0.189	-0.39 [-0.99, 0.21]
Week 36	25	6.33 (8.43)	4.33 (9.35)	-1.58 (1.10)	17	2.45 (4.90)	6.37 (7.53)	3.23 (1.30)	-4.81 [-8.22, -1.41], 0.006	-0.85 [-1.50, -0.21]
Week 48	20	6.75 (8.98)	4.58 (8.75)	-1.12 (1.19)	16	2.60 (5.02)	2.60 (5.02)	-1.22 (1.33)	0.10 [-3.48, 3.68], 0.958	0.02 [-0.64, 0.67]
Week 60	21	5.30 (7.95)	3.97 (7.74)	-0.78 (1.16)	16	2.60 (5.02)	3.12 (5.16)	-0.51 (1.33)	-0.27 [-3.77, 3.24], 0.881	-0.05 [-0.70, 0.60]
Week 72	21	5.56 (8.05)	3.57 (6.22)	-1.26 (1.16)	12	2.78 (5.43)	6.94 (6.96)	2.86 (1.48)	-4.11 [-7.85, -0.37], 0.031	-0.76 [-1.49, -0.03]
Week 84	19	5.70 (8.36)	4.39 (7.01)	-0.36 (1.20)	13	2.56 (5.25)	5.13 (5.42)	1.13 (1.44)	-1.49 [-5.24, 2.25], 0.432	-0.27 [-0.98, 0.43]
Week 96	19	5.42 (8.23)	3.07 (5.70)	-1.69 (1.20)	12	2.78 (5.43)	4.86 (5.57)	0.73 (1.48)	-2.42 [-6.20, 1.37], 0.210	-0.45 [-1.18, 0.28]
Week 108	16	5.56 (8.57)	4.17 (6.09)	-1.02 (1.28)	9	4.63 (7.35)	6.48 (6.94)	0.69 (1.65)	-1.72 [-5.84, 2.41], 0.413	-0.33 [-1.15, 0.49]
Week 120	13	4.17 (7.12)	7.69 (7.95)	3.56 (1.39)	7	5.95 (7.93)	4.76 (6.56)	-0.50 (1.84)	4.05 [-0.51, 8.61], 0.081	0.78 [-0.17, 1.73]
Week 132	11	3.03 (5.62)	3.03 (4.20)	-1.02 (1.51)	5	6.67 (9.13)	6.67 (6.97)	2.09 (2.15)	-3.10 [-8.34, 2.14], 0.245	-0.59 [-1.67, 0.48]
Week 144	7	3.57 (6.56)	3.57 (4.45)	-0.23 (1.81)	6	5.95 (7.93)	6.02 (4.78)	0.48 (2.00)	-0.70 [-6.07, 4.66], 0.796	-0.13 [-1.22, 0.96]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:17

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	110	4.57 (8.95)	NE (NE) / 2.21 (0.49)	105	4.37 (7.23)	NE (NE) / 0.97 (0.52)	1.24 [-0.17, 2.64], 0.084	0.23 [-0.03, 0.50]
Day 29	102	4.72 (9.18)	4.79 (8.35) / 0.31 (0.70)	95	4.12 (7.13)	3.48 (7.76) / -0.80 (0.72)	1.11 [-0.87, 3.09], 0.271	0.16 [-0.12, 0.44]
Week 12	102	4.72 (9.18)	6.21 (10.00) / 1.71 (0.70)	97	4.34 (7.30)	4.38 (7.52) / 0.05 (0.72)	1.67 [-0.31, 3.64], 0.098	0.23 [-0.05, 0.51]
Week 24	103	4.43 (8.86)	6.20 (12.47) / 1.88 (0.70)	95	4.42 (7.30)	4.74 (8.39) / 0.17 (0.73)	1.72 [-0.26, 3.69], 0.089	0.24 [-0.04, 0.52]
Week 36	98	4.07 (7.44)	4.93 (7.01) / 1.19 (0.71)	91	4.03 (6.85)	5.49 (8.35) / 1.42 (0.74)	-0.24 [-2.25, 1.77], 0.817	-0.03 [-0.32, 0.25]
Week 48	91	3.63 (7.08)	4.67 (8.63) / 1.29 (0.73)	84	4.07 (6.66)	4.89 (7.13) / 1.01 (0.76)	0.28 [-1.79, 2.35], 0.791	0.04 [-0.26, 0.34]
Week 60	93	3.67 (6.95)	5.08 (9.46) / 1.50 (0.73)	80	4.37 (6.76)	4.27 (6.49) / 0.13 (0.77)	1.37 [-0.71, 3.46], 0.196	0.20 [-0.10, 0.50]
Week 72	95	3.29 (6.68)	7.28 (10.33) / 3.95 (0.72)	73	4.22 (6.76)	4.57 (8.57) / 0.28 (0.80)	3.67 [1.55, 5.78], <.001	0.53 [0.22, 0.84]
Week 84	90	3.10 (5.74)	4.88 (6.63) / 1.82 (0.74)	68	4.11 (6.80)	5.27 (10.37) / 1.13 (0.82)	0.69 [-1.47, 2.85], 0.532	0.10 [-0.22, 0.42]
Week 96	83	3.54 (7.03)	7.03 (10.53) / 3.03 (0.75)	59	4.66 (7.14)	4.52 (7.31) / 0.05 (0.86)	2.98 [0.72, 5.23], 0.010	0.44 [0.10, 0.78]
Week 108	68	3.36 (6.95)	5.88 (11.96) / 2.55 (0.81)	49	4.59 (7.23)	7.94 (12.07) / 2.78 (0.93)	-0.23 [-2.65, 2.19], 0.854	-0.03 [-0.40, 0.33]
Week 120	66	3.92 (7.82)	6.82 (11.69) / 2.79 (0.82)	46	4.26 (7.14)	7.97 (10.24) / 3.06 (0.95)	-0.27 [-2.73, 2.19], 0.829	-0.04 [-0.42, 0.34]
Week 132	54	5.06 (8.80)	6.74 (10.79) / 2.01 (0.89)	33	5.15 (7.95)	8.33 (9.55) / 2.92 (1.09)	-0.92 [-3.67, 1.83], 0.513	-0.14 [-0.58, 0.29]
Week 144	41	4.73 (7.92)	8.33 (10.94) / 3.76 (0.99)	29	3.49 (6.37)	3.16 (6.06) / -0.59 (1.15)	4.35 [1.37, 7.32], 0.004	0.69 [0.20, 1.18]
Week 156	39	3.75 (6.79)	3.42 (7.08) / 0.52 (1.01)	25	2.67 (6.24)	6.00 (11.67) / 3.01 (1.23)	-2.49 [-5.60, 0.63], 0.118	-0.40 [-0.90, 0.11]
Week 168	42	4.37 (7.42)	5.22 (7.39) / 1.64 (0.98)	28	3.57 (6.18)	5.06 (7.29) / 1.53 (1.17)	0.11 [-2.88, 3.09], 0.944	0.02 [-0.46, 0.50]
Week 180	32	4.69 (8.71)	8.25 (10.06) / 3.58 (1.09)	17	1.96 (3.64)	3.92 (5.20) / 1.64 (1.47)	1.95 [-1.67, 5.56], 0.291	0.31 [-0.28, 0.90]
Week 192	20	5.56 (9.25)	9.17 (11.75) / 3.49 (1.36)	14	3.57 (7.10)	4.76 (6.30) / -0.26 (1.59)	3.75 [-0.35, 7.85], 0.073	0.61 [-0.09, 1.31]
Week 204	16	4.69 (9.11)	8.33 (10.54) / 2.80 (1.48)	10	2.50 (4.03)	3.33 (4.30) / 0.01 (1.87)	2.78 [-1.91, 7.48], 0.245	0.45 [-0.35, 1.25]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:17

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 (Low Volume)

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	148	121 (81.8%)	27 (18.2%)	5.85 (0.89)	1.18 [1.05; 2.76]	0.83 [0.64; 1.07]	0.1492	0.7748
Conventional NSAA + ADT	148	127 (85.8%)	21 (14.2%)	3.82 (0.54)	1.15 [1.02; 2.73]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	37 (78.7%)	10 (21.3%)	8.64 (1.64)	2.83 [2.79; 5.59]	0.88 [0.54; 1.44]	0.6053	0.7748
Conventional NSAA + ADT	47	32 (68.1%)	15 (31.9%)	4.45 (0.64)	2.79 [1.05; 5.55]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	30 (83.3%)	6 (16.7%)	4.85 (1.40)	1.12 [0.99; 2.69]	0.90 [0.55; 1.48]	0.6829	0.7542
Conventional NSAA + ADT	50	41 (82.0%)	9 (18.0%)	2.24 (0.31)	1.15 [1.02; 2.60]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	25 (86.2%)	4 (13.8%)	9.11 (2.39)	2.86 [1.02; 10.87]	0.68 [0.37; 1.25]	0.2116	0.7542
Conventional NSAA + ADT	24	21 (87.5%)	3 (12.5%)	5.46 (1.83)	1.89 [1.02; 2.86]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	103 (79.2%)	27 (20.8%)	6.16 (0.86)	2.76 [1.15; 2.79]	0.89 [0.67; 1.19]	0.4403	0.7542
Conventional NSAA + ADT	121	97 (80.2%)	24 (19.8%)	3.98 (0.44)	2.71 [1.05; 2.79]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 4.75).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:18

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	10.07 (10.59)	NE (NE) 11.38 (0.82)	131	7.21 (7.49)	NE (NE) 12.20 (0.84)	-0.81 [-3.13, 1.51], 0.491	-0.08 [-0.33, 0.16]
Day 29	125	10.24 (10.78)	13.39 (9.87) 3.81 (1.02)	121	7.30 (7.23)	11.94 (8.90) 3.79 (1.03)	0.02 [-2.85, 2.88], 0.992	0.00 [-0.25, 0.25]
Week 12	123	10.23 (10.80)	17.01 (10.86) 7.39 (1.03)	124	7.39 (7.57)	17.42 (11.06) 9.27 (1.02)	-1.88 [-4.74, 0.98], 0.198	-0.16 [-0.41, 0.09]
Week 24	120	10.19 (10.80)	18.90 (11.82) 10.08 (1.03)	125	7.19 (7.65)	18.28 (11.19) 10.45 (1.02)	-0.37 [-3.24, 2.50], 0.801	-0.03 [-0.28, 0.22]
Week 36	117	9.74 (10.14)	19.92 (11.03) 11.09 (1.04)	117	7.03 (7.36)	18.85 (11.08) 11.36 (1.04)	-0.27 [-3.17, 2.64], 0.857	-0.02 [-0.28, 0.23]
Week 48	109	9.62 (10.14)	22.86 (13.26) 14.10 (1.06)	112	6.99 (7.39)	20.36 (11.79) 12.98 (1.05)	1.12 [-1.83, 4.07], 0.456	0.10 [-0.16, 0.36]
Week 60	109	10.01 (10.88)	21.19 (12.67) 12.10 (1.06)	103	7.31 (7.52)	19.65 (10.76) 12.05 (1.08)	0.06 [-2.92, 3.04], 0.970	0.01 [-0.26, 0.27]
Week 72	110	10.16 (10.83)	21.89 (13.51) 12.94 (1.06)	93	7.14 (7.71)	21.18 (12.51) 13.73 (1.11)	-0.79 [-3.81, 2.24], 0.609	-0.07 [-0.35, 0.20]
Week 84	108	9.90 (10.76)	20.83 (12.41) 12.28 (1.06)	86	6.69 (7.24)	19.78 (12.37) 13.06 (1.13)	-0.78 [-3.85, 2.29], 0.618	-0.07 [-0.36, 0.21]
Week 96	100	10.40 (10.97)	21.46 (12.35) 12.50 (1.09)	76	6.39 (6.98)	19.50 (11.83) 12.83 (1.18)	-0.32 [-3.49, 2.85], 0.841	-0.03 [-0.33, 0.27]
Week 108	82	10.03 (9.34)	22.75 (14.99) 13.72 (1.15)	63	5.04 (5.35)	20.60 (13.21) 13.58 (1.27)	0.13 [-3.27, 3.54], 0.939	0.01 [-0.32, 0.34]
Week 120	75	9.41 (9.36)	21.14 (12.98) 12.82 (1.17)	57	6.14 (7.25)	20.51 (12.55) 13.57 (1.29)	-0.75 [-4.20, 2.69], 0.668	-0.07 [-0.42, 0.27]
Week 132	66	9.97 (9.63)	21.04 (14.32) 12.10 (1.22)	47	6.15 (7.44)	19.57 (15.33) 13.01 (1.38)	-0.91 [-4.55, 2.74], 0.626	-0.09 [-0.47, 0.28]
Week 144	51	9.19 (9.82)	20.22 (14.31) 12.23 (1.32)	42	6.75 (7.81)	17.30 (14.52) 11.25 (1.43)	0.98 [-2.85, 4.81], 0.616	0.10 [-0.31, 0.51]
Week 156	47	9.10 (8.31)	19.03 (11.93) 11.89 (1.36)	34	6.54 (8.03)	20.13 (13.06) 13.54 (1.54)	-1.66 [-5.71, 2.40], 0.423	-0.18 [-0.62, 0.26]
Week 168	50	9.60 (8.34)	19.39 (13.18) 11.58 (1.34)	33	6.73 (7.95)	19.26 (12.77) 12.93 (1.56)	-1.35 [-5.40, 2.71], 0.515	-0.14 [-0.58, 0.30]
Week 180	40	9.36 (8.21)	21.36 (11.87) 13.04 (1.44)	20	7.22 (9.03)	18.72 (14.33) 13.25 (1.90)	-0.21 [-4.90, 4.48], 0.930	-0.02 [-0.56, 0.51]
Week 192	24	11.20 (8.68)	19.81 (13.69) 11.68 (1.79)	14	6.75 (7.91)	22.70 (15.08) 14.94 (2.22)	-3.26 [-8.93, 2.42], 0.260	-0.37 [-1.03, 0.29]
Week 204	18	10.49 (7.83)	15.99 (10.64) 9.57 (2.01)	11	4.55 (4.17)	22.73 (9.11) 13.95 (2.60)	-4.38 [-11.05, 2.29], 0.198	-0.48 [-1.24, 0.28]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:19

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	11.08 (11.07)	NE (NE) / 5.34 (1.47)	40	8.89 (9.56)	NE (NE) / 5.87 (1.60)	-0.52 [-4.85, 3.80], 0.811	-0.05 [-0.49, 0.38]
Day 29	38	10.64 (11.17)	9.82 (12.28) / -0.97 (1.85)	38	9.21 (9.69)	10.29 (8.44) / 0.95 (1.86)	-1.92 [-7.11, 3.27], 0.466	-0.16 [-0.62, 0.29]
Week 12	38	11.52 (11.32)	12.72 (9.12) / 2.77 (1.86)	38	8.63 (9.73)	13.25 (7.54) / 3.62 (1.87)	-0.84 [-6.05, 4.37], 0.750	-0.07 [-0.52, 0.38]
Week 24	40	11.36 (11.07)	17.92 (14.55) / 6.85 (1.83)	38	9.21 (9.69)	16.37 (11.69) / 6.91 (1.86)	-0.06 [-5.23, 5.11], 0.983	0.00 [-0.45, 0.44]
Week 36	41	11.08 (11.07)	16.94 (14.39) / 6.48 (1.82)	31	8.06 (7.43)	18.46 (13.89) / 8.73 (1.98)	-2.26 [-7.58, 3.07], 0.404	-0.20 [-0.66, 0.27]
Week 48	37	11.08 (11.30)	16.52 (12.80) / 5.70 (1.87)	27	8.23 (7.12)	20.78 (15.68) / 9.91 (2.05)	-4.21 [-9.70, 1.28], 0.132	-0.38 [-0.88, 0.12]
Week 60	35	10.13 (10.68)	16.97 (13.77) / 7.51 (1.89)	29	7.28 (6.98)	19.92 (13.65) / 10.11 (2.03)	-2.60 [-8.07, 2.88], 0.351	-0.23 [-0.72, 0.26]
Week 72	37	10.51 (11.02)	16.31 (13.91) / 5.62 (1.86)	26	7.26 (7.33)	19.15 (11.77) / 9.01 (2.09)	-3.39 [-8.93, 2.15], 0.229	-0.30 [-0.81, 0.20]
Week 84	35	10.29 (10.91)	15.17 (12.07) / 5.21 (1.89)	21	7.14 (7.06)	16.51 (13.28) / 7.00 (2.22)	-1.78 [-7.54, 3.98], 0.543	-0.17 [-0.71, 0.38]
Week 96	36	10.00 (11.05)	16.70 (14.81) / 6.70 (1.88)	20	6.67 (6.89)	16.11 (10.49) / 5.45 (2.26)	1.25 [-4.54, 7.05], 0.671	0.12 [-0.43, 0.66]
Week 108	32	10.56 (11.18)	17.01 (15.96) / 6.34 (1.93)	16	6.60 (7.38)	16.32 (12.90) / 5.64 (2.43)	0.70 [-5.43, 6.83], 0.821	0.07 [-0.53, 0.67]
Week 120	27	12.06 (11.57)	16.50 (14.00) / 6.44 (2.03)	13	8.12 (7.39)	13.50 (11.36) / 5.76 (2.58)	0.68 [-5.81, 7.17], 0.837	0.07 [-0.59, 0.73]
Week 132	19	12.81 (10.88)	14.50 (14.07) / 3.04 (2.28)	6	8.33 (9.78)	12.04 (11.34) / 2.23 (3.47)	0.81 [-7.40, 9.03], 0.846	0.09 [-0.83, 1.01]
Week 144	17	11.37 (10.74)	17.32 (11.93) / 6.80 (2.33)	6	10.19 (8.90)	9.26 (13.46) / 0.39 (3.47)	6.41 [-1.80, 14.62], 0.126	0.70 [-0.25, 1.65]
Week 156	11	9.60 (9.33)	13.64 (6.74) / 5.25 (2.70)	2	19.44 (3.93)	27.78 (23.57) / 8.55 (6.14)	-3.30 [-16.50, 9.90], 0.624	-0.35 [-1.86, 1.16]
Week 168	9	9.75 (10.07)	13.46 (8.15) / 6.37 (2.91)	5	10.00 (9.94)	14.44 (14.49) / 3.72 (3.75)	2.65 [-6.68, 11.97], 0.577	0.29 [-0.81, 1.39]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:19

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	8.24 (7.30)	NE (NE) 16.15 (1.94)	43	8.32 (7.73)	NE (NE) 12.28 (1.67)	3.87 [-1.23, 8.97], 0.135	0.35 [-0.12, 0.81]
Day 29	30	8.15 (7.40)	15.37 (10.98) 6.89 (2.34)	40	8.67 (7.78)	13.97 (9.20) 5.27 (2.01)	1.62 [-4.47, 7.72], 0.600	0.12 [-0.35, 0.60]
Week 12	29	8.24 (7.52)	21.34 (11.29) 12.25 (2.36)	42	8.52 (7.71)	18.52 (10.46) 9.76 (1.99)	2.49 [-3.60, 8.58], 0.421	0.19 [-0.28, 0.67]
Week 24	27	8.23 (7.45)	22.06 (11.95) 13.85 (2.40)	43	8.32 (7.73)	19.25 (12.32) 10.85 (1.98)	3.00 [-3.14, 9.14], 0.336	0.23 [-0.25, 0.72]
Week 36	28	8.73 (7.32)	26.51 (13.42) 17.60 (2.38)	40	8.11 (7.88)	20.03 (11.50) 12.22 (2.01)	5.38 [-0.77, 11.53], 0.086	0.42 [-0.07, 0.91]
Week 48	26	8.55 (7.73)	27.05 (16.36) 18.39 (2.42)	39	8.32 (7.87)	23.36 (13.56) 14.66 (2.02)	3.73 [-2.50, 9.96], 0.239	0.29 [-0.21, 0.79]
Week 60	23	9.18 (7.79)	26.81 (15.68) 17.48 (2.49)	36	8.02 (8.02)	22.99 (13.09) 14.80 (2.06)	2.69 [-3.69, 9.06], 0.407	0.22 [-0.31, 0.74]
Week 72	25	8.89 (7.69)	25.82 (15.48) 17.11 (2.44)	32	7.81 (8.33)	21.01 (13.37) 13.03 (2.11)	4.08 [-2.30, 10.46], 0.209	0.33 [-0.20, 0.86]
Week 84	26	8.97 (7.55)	24.15 (16.48) 15.51 (2.42)	25	6.44 (7.29)	19.33 (14.27) 14.07 (2.27)	1.44 [-5.12, 7.99], 0.666	0.12 [-0.43, 0.67]
Week 96	24	9.26 (7.63)	26.94 (14.34) 17.83 (2.47)	25	5.56 (6.61)	18.89 (14.07) 12.12 (2.29)	5.71 [-0.98, 12.39], 0.094	0.47 [-0.10, 1.04]
Week 108	22	9.85 (7.65)	28.28 (16.17) 19.40 (2.53)	21	6.08 (7.01)	22.49 (16.62) 14.12 (2.39)	5.28 [-1.62, 12.18], 0.133	0.45 [-0.16, 1.05]
Week 120	19	10.53 (7.61)	28.19 (16.54) 20.41 (2.63)	16	8.68 (9.93)	21.39 (14.61) 13.14 (2.55)	7.27 [0.06, 14.47], 0.048	0.66 [-0.03, 1.34]
Week 132	16	10.76 (7.16)	22.36 (17.95) 14.78 (2.75)	14	8.33 (10.62)	23.25 (19.04) 13.54 (2.66)	1.24 [-6.29, 8.78], 0.746	0.12 [-0.60, 0.83]
Week 144	14	9.52 (6.69)	24.60 (20.64) 18.45 (2.84)	10	12.22 (10.73)	22.22 (13.86) 12.07 (3.08)	6.38 [-1.78, 14.53], 0.125	0.61 [-0.22, 1.44]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:19

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	12.80 (9.57)	NE (NE) 8.12 (1.65)	22	7.42 (7.01)	NE (NE) 8.63 (1.85)	-0.50 [-5.60, 4.60], 0.844	-0.05 [-0.62, 0.51]
Day 29	26	12.44 (9.57)	14.64 (8.94) 3.40 (2.09)	21	7.78 (6.98)	12.17 (9.06) 3.00 (2.31)	0.40 [-5.89, 6.70], 0.900	0.04 [-0.54, 0.61]
Week 12	25	12.93 (9.82)	16.00 (8.98) 4.42 (2.13)	21	7.78 (6.98)	17.83 (12.45) 8.83 (2.31)	-4.41 [-10.76, 1.94], 0.172	-0.40 [-0.98, 0.19]
Week 24	25	12.89 (9.85)	18.80 (11.66) 8.11 (2.13)	21	7.25 (7.14)	15.08 (13.51) 6.56 (2.32)	1.54 [-4.85, 7.93], 0.634	0.14 [-0.44, 0.72]
Week 36	25	12.89 (9.85)	19.02 (10.02) 8.28 (2.14)	17	7.65 (6.30)	15.69 (11.99) 6.03 (2.45)	2.25 [-4.33, 8.83], 0.500	0.21 [-0.41, 0.82]
Week 48	21	14.02 (9.88)	20.37 (11.83) 9.62 (2.27)	16	7.43 (6.44)	18.75 (13.59) 9.73 (2.51)	-0.11 [-6.99, 6.77], 0.974	-0.01 [-0.66, 0.64]
Week 60	22	11.87 (10.04)	21.59 (13.28) 10.83 (2.19)	16	7.43 (6.44)	20.83 (12.42) 12.35 (2.50)	-1.52 [-8.22, 5.18], 0.655	-0.14 [-0.79, 0.50]
Week 72	21	11.90 (10.29)	19.10 (10.56) 8.54 (2.22)	12	7.13 (6.49)	18.06 (11.64) 9.97 (2.73)	-1.43 [-8.51, 5.66], 0.692	-0.14 [-0.85, 0.57]
Week 84	19	11.40 (9.71)	18.30 (10.29) 9.03 (2.27)	13	6.58 (6.52)	17.69 (10.00) 9.20 (2.69)	-0.17 [-7.26, 6.92], 0.963	-0.02 [-0.72, 0.69]
Week 96	20	11.11 (9.54)	17.50 (8.36) 8.82 (2.24)	12	6.20 (6.66)	19.26 (8.66) 10.47 (2.77)	-1.65 [-8.80, 5.49], 0.648	-0.16 [-0.88, 0.56]
Week 108	18	11.42 (9.62)	19.20 (12.49) 10.02 (2.31)	9	4.94 (5.86)	16.54 (7.67) 10.04 (3.09)	-0.02 [-7.79, 7.75], 0.996	0.00 [-0.80, 0.80]
Week 120	14	10.71 (8.84)	17.70 (7.53) 9.00 (2.48)	7	5.56 (6.42)	14.44 (7.56) 10.65 (3.37)	-1.65 [-10.01, 6.71], 0.698	-0.17 [-1.08, 0.74]
Week 132	11	10.10 (9.24)	17.98 (7.40) 7.15 (2.68)	5	4.44 (4.65)	11.11 (6.80) 9.48 (3.91)	-2.33 [-11.73, 7.07], 0.626	-0.25 [-1.31, 0.81]
Week 144	7	8.73 (10.07)	19.84 (11.94) 8.38 (3.16)	7	5.56 (6.42)	9.52 (7.67) 5.83 (3.43)	2.55 [-6.53, 11.64], 0.581	0.28 [-0.78, 1.33]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:19

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	114	10.28 (11.61)	NE (NE) 8.75 (0.83)	106	7.35 (8.38)	NE (NE) 10.71 (0.90)	-1.95 [-4.37, 0.47], 0.114	-0.21 [-0.48, 0.05]
Day 29	107	10.44 (11.86)	11.26 (10.64) 1.44 (1.07)	98	7.38 (8.16)	10.42 (8.44) 2.24 (1.11)	-0.81 [-3.86, 2.24], 0.604	-0.07 [-0.35, 0.20]
Week 12	107	10.59 (11.83)	14.55 (10.39) 5.08 (1.07)	99	7.31 (8.53)	15.26 (9.96) 7.06 (1.11)	-1.98 [-5.04, 1.07], 0.202	-0.18 [-0.45, 0.10]
Week 24	108	10.49 (11.69)	17.77 (12.81) 8.28 (1.07)	99	7.46 (8.63)	17.81 (10.31) 9.89 (1.11)	-1.62 [-4.66, 1.43], 0.297	-0.14 [-0.42, 0.13]
Week 36	105	9.79 (11.12)	17.22 (11.39) 8.30 (1.08)	91	6.79 (7.35)	18.79 (11.72) 11.12 (1.14)	-2.81 [-5.91, 0.29], 0.075	-0.25 [-0.54, 0.03]
Week 48	99	9.52 (11.01)	19.92 (12.55) 10.84 (1.09)	84	6.69 (7.25)	19.40 (11.83) 11.81 (1.17)	-0.97 [-4.13, 2.19], 0.546	-0.09 [-0.38, 0.20]
Week 60	99	9.83 (11.57)	18.31 (11.84) 9.30 (1.09)	80	6.96 (7.31)	18.01 (10.11) 10.14 (1.18)	-0.85 [-4.03, 2.33], 0.601	-0.08 [-0.37, 0.22]
Week 72	101	10.24 (11.63)	19.45 (13.74) 10.08 (1.09)	75	6.90 (7.52)	21.05 (12.10) 13.15 (1.21)	-3.07 [-6.28, 0.15], 0.061	-0.28 [-0.58, 0.02]
Week 84	98	9.99 (11.68)	18.42 (11.52) 9.62 (1.10)	69	6.94 (7.34)	19.34 (12.49) 11.47 (1.24)	-1.85 [-5.11, 1.41], 0.265	-0.17 [-0.48, 0.13]
Week 96	92	10.39 (11.99)	19.02 (13.24) 9.77 (1.12)	59	6.87 (7.17)	18.66 (11.14) 11.01 (1.30)	-1.24 [-4.62, 2.14], 0.472	-0.12 [-0.45, 0.21]
Week 108	74	9.97 (10.54)	19.49 (15.40) 10.31 (1.19)	49	5.12 (5.30)	19.14 (12.32) 11.17 (1.40)	-0.85 [-4.49, 2.78], 0.645	-0.08 [-0.45, 0.28]
Week 120	69	9.90 (10.88)	18.08 (12.56) 9.29 (1.21)	47	5.91 (6.28)	19.17 (12.42) 11.93 (1.41)	-2.64 [-6.30, 1.03], 0.159	-0.26 [-0.64, 0.11]
Week 132	58	10.65 (10.80)	19.12 (14.50) 9.29 (1.29)	34	5.88 (6.55)	17.97 (13.77) 10.67 (1.58)	-1.38 [-5.42, 2.66], 0.502	-0.14 [-0.57, 0.28]
Week 144	47	9.95 (10.96)	17.92 (11.17) 9.43 (1.37)	31	5.91 (6.72)	15.91 (15.42) 9.35 (1.63)	0.07 [-4.14, 4.29], 0.973	0.01 [-0.45, 0.46]
Week 156	43	9.30 (8.97)	16.72 (10.48) 9.17 (1.41)	25	5.56 (6.80)	21.20 (13.36) 13.08 (1.79)	-3.91 [-8.40, 0.58], 0.088	-0.42 [-0.92, 0.07]
Week 168	45	9.90 (8.98)	17.69 (10.79) 9.18 (1.39)	28	5.36 (6.50)	18.53 (13.57) 11.99 (1.72)	-2.81 [-7.20, 1.58], 0.210	-0.30 [-0.77, 0.18]
Week 180	34	9.87 (8.57)	20.62 (9.86) 10.78 (1.54)	17	5.88 (7.21)	17.32 (14.01) 10.93 (2.08)	-0.15 [-5.29, 4.98], 0.953	-0.02 [-0.60, 0.57]
Week 192	23	11.93 (8.76)	20.53 (13.86) 9.52 (1.86)	14	7.14 (7.99)	21.90 (15.70) 13.13 (2.24)	-3.60 [-9.39, 2.18], 0.222	-0.40 [-1.08, 0.27]
Week 204	18	10.80 (8.19)	17.65 (11.57) 7.92 (2.03)	10	4.44 (4.38)	23.33 (9.37) 12.58 (2.73)	-4.66 [-11.56, 2.24], 0.185	-0.51 [-1.29, 0.28]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:20

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 (Low Volume)

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	148	5 (3.4%)	143 (96.6%)	29.72 (3.08)	NE [35.91; NE]	0.61 [0.20; 1.87]	0.3791	0.5411
Conventional NSAA + ADT	148	8 (5.4%)	140 (94.6%)	23.53 (2.46)	30.49 [16.62; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	4 (8.5%)	43 (91.5%)	24.09 (6.27)	35.91 [0.72; 35.91]	0.98 [0.22; 4.40]	0.9752	0.5411
Conventional NSAA + ADT	47	3 (6.4%)	44 (93.6%)	15.13 (3.40)	19.35 [0.95; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3248	0.9990
Conventional NSAA + ADT	50	2 (4.0%)	48 (96.0%)	9.86 (1.65)	NE [1.15; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	2 (6.9%)	27 (93.1%)	6.55 (2.19)	8.34 [1.18; 8.34]	0.70 [0.10; 5.05]	0.7222	0.9990
Conventional NSAA + ADT	24	2 (8.3%)	22 (91.7%)	0.94 (0.01)	NE [0.92; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	7 (5.4%)	123 (94.6%)	28.94 (2.98)	35.91 [35.91; NE]	0.78 [0.27; 2.25]	0.6414	0.9990
Conventional NSAA + ADT	121	7 (5.8%)	114 (94.2%)	24.04 (2.46)	30.49 [16.62; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 9.87).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:20

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=148)			Conventional NSAA + ADT (n=148)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	21	15.87 (20.05)	NE (NE)	-6.29 (2.29)	27	11.11 (16.01)	NE (NE)	-2.73 (2.13)	-3.56 [-9.88, 2.75], 0.262	-0.32 [-0.89, 0.26]
Day 29	13	15.87 (20.05)	12.82 (21.68)	-1.74 (4.06)	18	11.49 (16.12)	14.81 (17.04)	2.54 (3.42)	-4.28 [-14.83, 6.28], 0.425	-0.28 [-1.00, 0.44]
Week 12	15	15.87 (20.05)	6.67 (13.80)	-8.32 (3.77)	20	10.75 (15.84)	10.00 (19.04)	-0.28 (3.32)	-8.04 [-18.07, 2.00], 0.116	-0.52 [-1.20, 0.16]
Week 24	14	14.29 (19.92)	7.14 (14.19)	-9.82 (4.02)	17	11.46 (16.09)	9.80 (15.66)	-3.97 (3.49)	-5.85 [-16.32, 4.63], 0.272	-0.38 [-1.10, 0.33]
Week 36	11	12.28 (16.52)	15.15 (17.41)	0.22 (4.31)	15	10.71 (15.85)	4.44 (11.73)	-8.02 (3.69)	8.23 [-2.96, 19.42], 0.149	0.55 [-0.24, 1.35]
Week 48	10	12.50 (16.67)	6.67 (14.05)	-5.47 (4.53)	13	9.52 (15.33)	7.69 (14.62)	-5.14 (4.04)	-0.33 [-12.53, 11.86], 0.957	-0.02 [-0.85, 0.80]
Week 60	13	12.28 (16.52)	7.69 (14.62)	-6.45 (4.03)	9	9.52 (15.43)	7.41 (14.70)	-2.62 (4.95)	-3.83 [-16.71, 9.05], 0.558	-0.24 [-1.10, 0.61]
Week 72	10	10.42 (15.96)	10.00 (22.50)	-5.57 (4.48)	13	9.26 (15.36)	7.69 (14.62)	-4.38 (4.04)	-1.19 [-13.13, 10.76], 0.845	-0.08 [-0.90, 0.75]
Week 84	13	12.50 (16.67)	2.56 (9.25)	-12.18 (4.03)	9	8.77 (15.08)	11.11 (16.67)	-1.05 (4.74)	-11.14 [-23.57, 1.30], 0.079	-0.73 [-1.61, 0.14]
Week 96	12	12.50 (16.67)	8.33 (15.08)	-7.28 (4.22)	8	8.77 (15.08)	8.33 (15.43)	-1.61 (5.18)	-5.66 [-19.23, 7.90], 0.411	-0.36 [-1.26, 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 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:21

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

5.1.4.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=130)				Conventional NSAA + ADT (n=121)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	21	17.46 (22.65)	NE (NE)	-9.26 (2.80)	21	15.87 (17.06)	NE (NE)	-1.16 (3.08)	-8.09 [-16.50, 0.31], 0.059	-0.57 [-1.19, 0.05]
Day 29	13	18.18 (22.37)	5.13 (12.52)	-12.85 (4.69)	13	15.15 (16.99)	17.95 (29.24)	0.52 (4.68)	-13.37 [-26.50, -0.24], 0.046	-0.76 [-1.55, 0.04]
Week 12	13	16.67 (20.23)	7.69 (19.97)	-6.62 (4.63)	15	15.28 (16.97)	13.33 (21.08)	-1.24 (4.48)	-5.38 [-18.11, 7.34], 0.404	-0.30 [-1.05, 0.44]
Week 24	13	16.67 (22.42)	5.13 (12.52)	-12.64 (4.84)	10	16.00 (17.00)	26.67 (30.63)	5.00 (5.34)	-17.64 [-31.45, -3.83], 0.013	-1.02 [-1.89, -0.14]
Week 36	9	15.00 (20.16)	14.81 (24.22)	-2.54 (5.39)	11	14.49 (16.90)	6.06 (13.48)	-8.60 (5.03)	6.06 [-8.53, 20.65], 0.413	0.35 [-0.54, 1.24]
Week 48	13	12.96 (20.26)	7.69 (14.62)	-8.04 (4.64)	8	14.29 (16.90)	4.17 (11.79)	-7.98 (5.77)	-0.07 [-14.67, 14.53], 0.993	0.00 [-0.88, 0.88]
Week 60	15	15.79 (20.39)	8.89 (15.26)	-8.00 (4.39)	5	14.58 (17.08)	13.33 (18.26)	0.95 (7.21)	-8.95 [-25.57, 7.67], 0.289	-0.52 [-1.55, 0.50]
Week 72	10	12.96 (20.26)	10.00 (16.10)	-8.88 (5.16)	9	14.29 (17.12)	14.81 (17.57)	1.81 (5.53)	-10.69 [-25.65, 4.27], 0.160	-0.61 [-1.54, 0.31]
Week 84	14	14.81 (20.52)	4.76 (12.10)	-12.44 (4.50)	7	14.29 (17.12)	14.29 (17.82)	0.55 (6.13)	-12.99 [-28.04, 2.06], 0.090	-0.75 [-1.69, 0.18]
Week 96	12	14.58 (20.97)	5.56 (12.97)	-11.32 (4.79)	4	14.29 (17.12)	8.33 (16.67)	-1.50 (7.92)	-9.83 [-28.14, 8.48], 0.291	-0.57 [-1.72, 0.57]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:21

Meta-Analyse

TABLE 3.1.1.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.89 [0.63 ; 1.24], p=0.4839
ENZAMET	1.11 [0.84 ; 1.46], p=0.4621
Meta Analysis	1.01 [0.82 ; 1.25], p=0.8978
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 2%, t^2 = 0.00, p = 0.3135
Age <75 years	
ARCHES	0.91 [0.60 ; 1.39], p=0.6737
ENZAMET	1.10 [0.81 ; 1.49], p=0.5601
Meta Analysis	1.03 [0.80 ; 1.32], p=0.8277
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4929
Age >=75 years	
ARCHES	0.96 [0.55 ; 1.70], p=0.8938
ENZAMET	0.83 [0.49 ; 1.42], p=0.5034
Meta Analysis	0.89 [0.60 ; 1.31], p=0.5624
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7195
Region North America	
ARCHES	1.16 [0.43 ; 3.12], p=0.7743
ENZAMET	2.12 [1.21 ; 3.72], p=0.0074
Meta Analysis	1.83 [1.12 ; 2.99], p=0.0156
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 8%, t^2 = 0.01, p = 0.2976
Region European Union	
ARCHES	0.81 [0.51 ; 1.28], p=0.3706
ENZAMET	0.77 [0.38 ; 1.57], p=0.4738
Meta Analysis	0.80 [0.54 ; 1.18], p=0.2550
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9058
Region Rest of the World	
ARCHES	1.09 [0.61 ; 1.94], p=0.7817
ENZAMET	0.90 [0.65 ; 1.27], p=0.5601
Meta Analysis	0.95 [0.71 ; 1.27], p=0.7139
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5945

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 9.40 for ARCHES and 7.78 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:03:57

TABLE 3.1.1.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Urinary symptoms (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	1.85 [-1.24 ; 4.94], p=0.2394
ENZAMET	2.21 [0.12 ; 4.30], p=0.0379
Meta Analysis	2.10 [0.37 ; 3.83], p=0.0174
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8489
Age <75 years	
ARCHES	1.61 [-2.08 ; 5.30], p=0.3895
ENZAMET	2.82 [0.54 ; 5.10], p=0.0153
Meta Analysis	2.49 [0.55 ; 4.42], p=0.0118
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5853
Age >=75 years	
ARCHES	2.62 [-3.07 ; 8.32], p=0.3622
ENZAMET	-1.03 [-5.83 ; 3.77], p=0.6709
Meta Analysis	0.49 [-3.18 ; 4.16], p=0.7946
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3366
Region North America	
ARCHES	2.76 [-3.72 ; 9.24], p=0.3863
ENZAMET	6.87 [1.96 ; 11.77], p=0.0067
Meta Analysis	5.37 [1.46 ; 9.28], p=0.0071
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3224
Region European Union	
ARCHES	0.22 [-4.13 ; 4.56], p=0.9220
ENZAMET	-2.10 [-8.01 ; 3.80], p=0.4769
Meta Analysis	-0.60 [-4.10 ; 2.90], p=0.7372
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5351
Region Rest of the World	
ARCHES	4.09 [-1.75 ; 9.93], p=0.1675
ENZAMET	1.27 [-1.13 ; 3.67], p=0.2985
Meta Analysis	1.68 [-0.54 ; 3.90], p=0.1388
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3814

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:04

TABLE 3.1.2.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.70 [0.52 ; 0.96], p=0.0265
ENZAMET	1.11 [0.84 ; 1.46], p=0.4700
Meta Analysis	0.91 [0.74 ; 1.12], p=0.3567
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 78%, t^2 = 0.08, p = 0.0330
Age <75 years	
ARCHES	0.57 [0.39 ; 0.84], p=0.0040
ENZAMET	1.21 [0.89 ; 1.64], p=0.2161
Meta Analysis	0.91 [0.71 ; 1.15], p=0.4246
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 89%, t^2 = 0.25, p = 0.0028
Age >=75 years	
ARCHES	1.23 [0.72 ; 2.10], p=0.4374
ENZAMET	0.80 [0.46 ; 1.39], p=0.4206
Meta Analysis	1.00 [0.68 ; 1.47], p=0.9987
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 20%, t^2 = 0.02, p = 0.2641
Region North America	
ARCHES	1.35 [0.61 ; 2.97], p=0.4557
ENZAMET	1.61 [0.90 ; 2.86], p=0.1034
Meta Analysis	1.51 [0.95 ; 2.41], p=0.0814
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7256
Region European Union	
ARCHES	0.58 [0.38 ; 0.88], p=0.0105
ENZAMET	0.74 [0.35 ; 1.57], p=0.4342
Meta Analysis	0.61 [0.42 ; 0.89], p=0.0097
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5667
Region Rest of the World	
ARCHES	0.66 [0.36 ; 1.20], p=0.1695
ENZAMET	1.09 [0.78 ; 1.51], p=0.6287
Meta Analysis	0.96 [0.72 ; 1.29], p=0.8082
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 51%, t^2 = 0.06, p = 0.1535

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 5.04 for ARCHES and 3.93 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:16

TABLE 3.1.2.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Bowel symptoms (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	-1.26 [-2.96 ; 0.43], p=0.1416
ENZAMET	0.69 [-0.49 ; 1.87], p=0.2495
Meta Analysis	0.05 [-0.91 ; 1.02], p=0.9148
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 71%, t^2 = 1.36, p = 0.0629
Age <75 years	
ARCHES	-1.66 [-3.59 ; 0.28], p=0.0930
ENZAMET	0.78 [-0.50 ; 2.07], p=0.2320
Meta Analysis	0.04 [-1.04 ; 1.11], p=0.9490
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 76%, t^2 = 2.28, p = 0.0397
Age >=75 years	
ARCHES	-0.53 [-4.16 ; 3.10], p=0.7720
ENZAMET	-0.76 [-3.23 ; 1.71], p=0.5431
Meta Analysis	-0.69 [-2.73 ; 1.36], p=0.5098
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9182
Region North America	
ARCHES	-0.07 [-4.15 ; 4.01], p=0.9714
ENZAMET	-0.10 [-2.81 ; 2.61], p=0.9425
Meta Analysis	-0.09 [-2.35 ; 2.17], p=0.9374
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9918
Region European Union	
ARCHES	-2.06 [-4.30 ; 0.18], p=0.0707
ENZAMET	-1.50 [-3.78 ; 0.78], p=0.1924
Meta Analysis	-1.79 [-3.38 ; -0.19], p=0.0286
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7319
Region Rest of the World	
ARCHES	-0.18 [-4.12 ; 3.76], p=0.9263
ENZAMET	1.24 [-0.17 ; 2.64], p=0.0844
Meta Analysis	1.08 [-0.25 ; 2.40], p=0.1110
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5068

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:24

TABLE 3.1.3.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	1.07 [0.81 ; 1.41], p=0.6259
ENZAMET	0.84 [0.66 ; 1.07], p=0.1611
Meta Analysis	0.93 [0.78 ; 1.12], p=0.4589
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 39%, t^2 = 0.01, p = 0.1991
Age <75 years	
ARCHES	1.01 [0.74 ; 1.39], p=0.9551
ENZAMET	0.83 [0.64 ; 1.07], p=0.1492
Meta Analysis	0.90 [0.73 ; 1.09], p=0.2806
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3391
Age >=75 years	
ARCHES	1.34 [0.77 ; 2.33], p=0.2987
ENZAMET	0.88 [0.54 ; 1.44], p=0.6053
Meta Analysis	1.06 [0.73 ; 1.53], p=0.7632
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 20%, t^2 = 0.02, p = 0.2636
Region North America	
ARCHES	1.03 [0.52 ; 2.05], p=0.9268
ENZAMET	0.90 [0.55 ; 1.48], p=0.6829
Meta Analysis	0.94 [0.63 ; 1.41], p=0.7807
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7547
Region European Union	
ARCHES	0.80 [0.56 ; 1.14], p=0.2157
ENZAMET	0.68 [0.37 ; 1.25], p=0.2116
Meta Analysis	0.77 [0.56 ; 1.04], p=0.0904
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6503
Region Rest of the World	
ARCHES	2.32 [1.31 ; 4.13], p=0.0033
ENZAMET	0.89 [0.67 ; 1.19], p=0.4403
Meta Analysis	1.08 [0.84 ; 1.40], p=0.5479
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 88%, t^2 = 0.40, p = 0.0036

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 6.09 for ARCHES and 4.75 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:32

TABLE 3.1.3.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Hormonal treatment-related symptoms (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.91 [-1.48 ; 3.30], p=0.4534
ENZAMET	-1.03 [-3.13 ; 1.07], p=0.3344
Meta Analysis	-0.19 [-1.76 ; 1.39], p=0.8170
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 30%, t^2 = 0.57, p = 0.2312
Age <75 years	
ARCHES	0.87 [-2.21 ; 3.96], p=0.5772
ENZAMET	-0.81 [-3.13 ; 1.51], p=0.4914
Meta Analysis	-0.20 [-2.06 ; 1.65], p=0.8295
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3921
Age >=75 years	
ARCHES	2.82 [-0.59 ; 6.23], p=0.1036
ENZAMET	-0.52 [-4.85 ; 3.80], p=0.8106
Meta Analysis	1.54 [-1.14 ; 4.22], p=0.2597
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 29%, t^2 = 1.64, p = 0.2340
Region North America	
ARCHES	3.32 [-2.02 ; 8.66], p=0.2160
ENZAMET	3.87 [-1.23 ; 8.97], p=0.1351
Meta Analysis	3.61 [-0.08 ; 7.29], p=0.0554
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8837
Region European Union	
ARCHES	-0.38 [-3.60 ; 2.85], p=0.8182
ENZAMET	-0.50 [-5.60 ; 4.60], p=0.8436
Meta Analysis	-0.41 [-3.14 ; 2.31], p=0.7670
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9671
Region Rest of the World	
ARCHES	2.94 [-2.32 ; 8.20], p=0.2677
ENZAMET	-1.95 [-4.37 ; 0.47], p=0.1137
Meta Analysis	-1.10 [-3.30 ; 1.10], p=0.3291
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 64%, t^2 = 7.61, p = 0.0975

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:39

TABLE 3.1.4.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.95 [0.49 ; 1.84], p=0.8688
ENZAMET	0.84 [0.34 ; 2.10], p=0.7127
Meta Analysis	0.91 [0.53 ; 1.56], p=0.7260
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8417
Age <75 years	
ARCHES	1.41 [0.61 ; 3.24], p=0.4149
ENZAMET	0.61 [0.20 ; 1.87], p=0.3791
Meta Analysis	1.05 [0.54 ; 2.04], p=0.8929
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 29%, t^2 = 0.10, p = 0.2369
Age >=75 years	
ARCHES	0.41 [0.12 ; 1.37], p=0.1361
ENZAMET	0.98 [0.22 ; 4.40], p=0.9752
Meta Analysis	0.58 [0.22 ; 1.48], p=0.2509
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3768
Region North America	
ARCHES	0.85 [0.14 ; 5.08], p=0.8563
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	0.85 [0.14 ; 5.08], p=0.8563
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region European Union	
ARCHES	1.79 [0.69 ; 4.65], p=0.2218
ENZAMET	0.70 [0.10 ; 5.05], p=0.7222
Meta Analysis	1.50 [0.64 ; 3.54], p=0.3512
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4002
Region Rest of the World	
ARCHES	0.35 [0.10 ; 1.15], p=0.0706
ENZAMET	0.78 [0.27 ; 2.25], p=0.6414
Meta Analysis	0.54 [0.25 ; 1.21], p=0.1340
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3225

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.48 for ARCHES and 9.87 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:45

TABLE 3.1.4.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Incontinence aid (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	-1.09 [-7.11 ; 4.92], p=0.7183
ENZAMET	-6.63 [-13.32 ; 0.05], p=0.0518
Meta Analysis	-3.57 [-8.04 ; 0.90], p=0.1175
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 31%, t^2 = 4.81, p = 0.2274
Age <75 years	
ARCHES	0.99 [-5.86 ; 7.84], p=0.7745
ENZAMET	-3.56 [-9.88 ; 2.75], p=0.2620
Meta Analysis	-1.47 [-6.11 ; 3.17], p=0.5348
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3377
Age >=75 years	
ARCHES	-8.56 [-16.95 ; -0.18], p=0.0456
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	-8.56 [-16.95 ; -0.18], p=0.0454
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region North America	
ARCHES	Not Available
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	Not estimable (no study results)
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no study results)
Region European Union	
ARCHES	2.58 [-5.52 ; 10.68], p=0.5273
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	2.58 [-5.52 ; 10.68], p=0.5323
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region Rest of the World	
ARCHES	-6.67 [-14.57 ; 1.23], p=0.0964
ENZAMET	-8.09 [-16.50 ; 0.31], p=0.0587
Meta Analysis	-7.34 [-13.10 ; -1.58], p=0.0125
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8090

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:51

Anhang 4-V: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“

Studie ARCHES

TABLE 5.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EQ-5D VAS (Threshold of 7 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	62 (43.4%)	81 (56.6%)	7.90 (0.36)	11.17 [8.28; NE]	0.90 [0.63; 1.30]	0.5921	0.8937
Placebo + ADT	122	59 (48.4%)	63 (51.6%)	9.37 (0.50)	11.10 [8.31; 13.90]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	31 (60.8%)	20 (39.2%)	9.43 (1.05)	5.78 [5.55; 10.97]	0.95 [0.58; 1.57]	0.8470	0.8937
Placebo + ADT	53	35 (66.0%)	18 (34.0%)	8.50 (0.84)	8.34 [2.83; 11.07]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	14 (42.4%)	19 (57.6%)	8.28 (0.74)	11.33 [5.55; NE]	0.71 [0.32; 1.56]	0.3855	0.8720
Placebo + ADT	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	7.74 (0.88)	8.64 [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	54 (48.2%)	58 (51.8%)	9.99 (0.68)	8.34 [5.59; 17.08]	0.92 [0.62; 1.36]	0.6753	0.8720
Placebo + ADT	99	53 (53.5%)	46 (46.5%)	8.61 (0.55)	11.07 [5.55; 13.70]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	25 (51.0%)	24 (49.0%)	11.46 (1.18)	11.07 [5.45; NE]	0.92 [0.53; 1.60]	0.7607	0.8720
Placebo + ADT	51	29 (56.9%)	22 (43.1%)	10.18 (0.86)	11.07 [5.59; 14.13]			

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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE=not estimated; SE = standard error; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:12

TABLE 5.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EQ-5D VAS (Threshold of 10 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	59 (41.3%)	84 (58.7%)	9.55 (0.45)	13.83 [8.54; NE]	0.94 [0.64; 1.36]	0.7305	0.9171
Placebo + ADT	122	54 (44.3%)	68 (55.7%)	9.80 (0.49)	13.83 [8.54; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	26 (51.0%)	25 (49.0%)	10.82 (1.14)	8.34 [5.55; 17.08]	0.90 [0.52; 1.53]	0.6854	0.9171
Placebo + ADT	53	31 (58.5%)	22 (41.5%)	8.68 (0.69)	11.07 [5.55; 12.06]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	10 (30.3%)	23 (69.7%)	9.00 (0.72)	NE [8.34; NE]	0.70 [0.28; 1.77]	0.4529	0.8208
Placebo + ADT	25	9 (36.0%)	16 (64.0%)	9.92 (1.14)	13.70 [2.99; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	52 (46.4%)	60 (53.6%)	10.47 (0.66)	8.77 [8.31; 17.08]	0.96 [0.64; 1.43]	0.8352	0.8208
Placebo + ADT	99	49 (49.5%)	50 (50.5%)	9.01 (0.54)	11.07 [8.28; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	23 (46.9%)	26 (53.1%)	12.05 (1.19)	11.10 [5.55; NE]	0.92 [0.52; 1.63]	0.7830	0.8208
Placebo + ADT	51	27 (52.9%)	24 (47.1%)	9.96 (0.70)	13.60 [8.31; 14.13]			

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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE=not estimated; SE = standard error; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:12

TABLE 5.2.3.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	126	78.91 (16.07)	NE (NE)	-1.19 (1.23)	111	76.68 (17.07)	NE (NE)	-0.79 (1.33)	-0.40 [-3.97, 3.18], 0.827	-0.03 [-0.28, 0.23]
Week 13	125	78.98 (16.12)	77.92 (16.37)	-0.45 (1.30)	108	76.86 (16.99)	76.69 (16.68)	-0.77 (1.39)	0.32 [-3.43, 4.06], 0.868	0.02 [-0.24, 0.28]
Week 25	114	78.72 (15.72)	77.22 (16.29)	-0.88 (1.38)	105	76.54 (17.37)	75.92 (17.18)	-1.26 (1.47)	0.37 [-3.60, 4.35], 0.854	0.02 [-0.24, 0.29]
Week 37	119	78.93 (15.87)	77.11 (17.99)	-1.84 (1.41)	98	77.64 (17.21)	77.03 (16.26)	-1.36 (1.53)	-0.48 [-4.59, 3.62], 0.817	-0.03 [-0.30, 0.24]
Week 49	90	78.67 (16.46)	78.78 (15.28)	-0.18 (1.37)	80	78.11 (16.39)	77.33 (16.49)	-0.64 (1.46)	0.46 [-3.48, 4.41], 0.818	0.04 [-0.27, 0.34]
Week 61	62	80.23 (14.78)	78.66 (17.05)	-1.84 (1.69)	58	75.66 (16.60)	74.90 (18.22)	-2.32 (1.77)	0.49 [-4.37, 5.34], 0.844	0.04 [-0.32, 0.39]
Week 73	34	77.26 (17.01)	78.15 (15.91)	-1.86 (1.75)	31	76.10 (14.85)	79.03 (17.05)	1.72 (1.86)	-3.58 [-8.65, 1.48], 0.164	-0.34 [-0.83, 0.15]
Week 85	17	79.18 (17.67)	79.71 (16.61)	-1.24 (2.65)	11	80.55 (8.77)	77.27 (18.27)	-0.89 (3.23)	-0.35 [-8.78, 8.07], 0.933	-0.03 [-0.79, 0.73]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:13

TABLE 5.2.3.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	78.27 (14.95)	NE (NE)	-4.91 (1.76)	50	71.70 (16.59)	NE (NE)	-1.95 (1.68)	-2.96 [-7.85, 1.94], 0.233	-0.24 [-0.65, 0.16]
Week 13	42	79.64 (14.29)	76.45 (13.84)	-0.97 (2.19)	49	71.12 (16.25)	72.53 (18.12)	-0.40 (2.03)	-0.57 [-6.60, 5.46], 0.852	-0.04 [-0.45, 0.37]
Week 25	42	78.57 (14.50)	73.64 (17.80)	-3.25 (2.22)	47	70.96 (16.56)	71.43 (17.62)	-1.29 (2.11)	-1.96 [-8.14, 4.22], 0.530	-0.13 [-0.55, 0.29]
Week 37	39	79.33 (14.20)	71.46 (17.51)	-5.64 (2.33)	47	71.17 (16.60)	75.87 (16.86)	2.93 (2.15)	-8.57 [-14.97, -2.18], 0.009	-0.56 [-1.00, -0.13]
Week 49	30	79.57 (13.68)	68.17 (18.11)	-8.36 (2.56)	36	70.53 (15.60)	70.08 (14.56)	-2.21 (2.36)	-6.15 [-13.22, 0.93], 0.088	-0.42 [-0.91, 0.07]
Week 61	24	79.33 (14.76)	72.33 (18.37)	-4.27 (3.41)	24	72.79 (17.18)	67.21 (19.19)	-8.42 (3.35)	4.15 [-5.52, 13.82], 0.393	0.24 [-0.33, 0.81]
Week 73	16	79.19 (14.79)	68.13 (21.27)	-6.98 (3.13)	14	74.14 (20.06)	74.71 (12.21)	-2.33 (3.26)	-4.64 [-13.88, 4.59], 0.314	-0.35 [-1.07, 0.37]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:13

TABLE 5.2.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	79.36 (19.67)	NE (NE)	-1.25 (2.45)	22	76.27 (19.12)	NE (NE)	-2.76 (2.88)	1.51 [-6.14, 9.16], 0.692	0.11 [-0.45, 0.67]
Week 13	27	80.56 (18.97)	82.30 (13.39)	1.62 (2.56)	21	75.43 (19.17)	71.38 (24.12)	-5.23 (2.92)	6.85 [-0.98, 14.68], 0.085	0.49 [-0.09, 1.07]
Week 25	27	79.33 (20.04)	77.67 (18.65)	-1.64 (2.74)	20	73.90 (18.41)	77.10 (17.68)	0.25 (3.18)	-1.89 [-10.35, 6.57], 0.655	-0.13 [-0.71, 0.45]
Week 37	26	79.96 (19.09)	79.08 (18.67)	-1.21 (2.68)	16	76.44 (19.42)	77.13 (20.53)	0.12 (3.25)	-1.33 [-9.82, 7.17], 0.754	-0.10 [-0.72, 0.53]
Week 49	22	80.86 (19.66)	76.95 (20.36)	-4.84 (3.37)	11	78.55 (16.31)	74.64 (23.97)	-1.55 (4.27)	-3.29 [-14.25, 7.68], 0.549	-0.21 [-0.94, 0.51]
Week 61	18	85.50 (8.89)	81.94 (18.49)	-2.49 (3.92)	10	77.50 (16.80)	67.80 (26.98)	-6.67 (4.76)	4.18 [-8.64, 17.00], 0.510	0.24 [-0.53, 1.02]
Week 73	13	87.08 (7.69)	83.92 (17.13)	1.04 (3.36)	9	76.78 (17.65)	73.78 (18.18)	-3.50 (3.80)	4.54 [-6.13, 15.21], 0.389	0.35 [-0.51, 1.20]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:13

TABLE 5.2.3.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	98	78.16 (13.07)	NE (NE)	-2.64 (1.41)	90	74.17 (15.99)	NE (NE)	-1.96 (1.45)	-0.68 [-4.67, 3.32], 0.739	-0.05 [-0.33, 0.24]
Week 13	96	78.33 (13.15)	76.01 (15.46)	-1.06 (1.47)	87	74.23 (15.78)	73.52 (16.45)	-1.86 (1.54)	0.79 [-3.43, 5.01], 0.711	0.05 [-0.24, 0.34]
Week 25	87	77.90 (12.83)	74.86 (16.68)	-1.67 (1.59)	88	74.15 (16.16)	72.45 (16.71)	-2.82 (1.62)	1.16 [-3.35, 5.66], 0.613	0.08 [-0.22, 0.37]
Week 37	87	78.45 (12.38)	74.45 (17.71)	-3.38 (1.53)	84	74.61 (16.24)	75.25 (14.35)	-0.76 (1.57)	-2.61 [-6.96, 1.74], 0.238	-0.18 [-0.48, 0.12]
Week 49	64	78.20 (13.02)	75.27 (13.58)	-1.84 (1.56)	69	74.86 (15.46)	74.51 (15.64)	-1.42 (1.54)	-0.42 [-4.76, 3.93], 0.850	-0.03 [-0.37, 0.31]
Week 61	45	78.56 (13.07)	73.56 (17.03)	-3.55 (2.05)	47	74.32 (15.52)	73.49 (15.98)	-2.91 (2.05)	-0.64 [-6.40, 5.12], 0.826	-0.05 [-0.45, 0.36]
Week 73	28	76.61 (13.75)	72.86 (15.82)	-3.49 (2.21)	26	74.04 (15.93)	77.62 (16.52)	0.60 (2.29)	-4.09 [-10.43, 2.26], 0.204	-0.34 [-0.88, 0.20]
Week 85	13	80.46 (10.44)	78.62 (11.97)	-3.48 (3.42)	10	80.40 (8.10)	74.10 (17.45)	-4.56 (3.67)	1.08 [-8.71, 10.88], 0.825	0.09 [-0.74, 0.91]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:13

TABLE 5.2.3.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	79.62 (18.49)	NE (NE)	-1.16 (1.78)	49	76.41 (18.12)	NE (NE)	0.45 (1.71)	-1.61 [-6.53, 3.30], 0.515	-0.13 [-0.54, 0.27]
Week 13	44	80.07 (18.46)	78.00 (17.34)	-0.59 (2.10)	49	76.41 (18.12)	80.45 (13.92)	3.25 (1.99)	-3.84 [-9.59, 1.91], 0.188	-0.27 [-0.68, 0.14]
Week 25	42	79.88 (16.98)	78.24 (15.62)	-0.13 (2.32)	44	76.57 (19.09)	77.52 (18.36)	0.25 (2.25)	-0.37 [-6.81, 6.06], 0.908	-0.02 [-0.45, 0.40]
Week 37	45	79.62 (18.49)	76.22 (18.26)	-2.16 (2.56)	45	76.98 (18.46)	79.11 (18.40)	1.79 (2.53)	-3.95 [-11.11, 3.21], 0.276	-0.23 [-0.64, 0.19]
Week 49	34	78.91 (17.96)	77.21 (19.38)	-1.95 (2.49)	36	76.64 (18.59)	76.31 (14.88)	-0.84 (2.42)	-1.12 [-8.03, 5.80], 0.749	-0.07 [-0.54, 0.39]
Week 61	23	78.43 (19.99)	79.48 (17.19)	0.23 (2.91)	25	74.68 (19.29)	73.00 (20.24)	-3.97 (2.80)	4.20 [-3.92, 12.32], 0.304	0.29 [-0.28, 0.86]
Week 73	9	68.56 (25.33)	68.44 (23.46)	-2.37 (3.68)	10	78.10 (17.97)	81.40 (11.05)	2.23 (3.37)	-4.60 [-14.90, 5.70], 0.366	-0.38 [-1.29, 0.52]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EQ-5D = EuroQol 5 dimension; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference; VAS = visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:14

Studie ENZAMET

TABLE 5.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EQ-5D VAS (Threshold of 7 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	82 (55.4%)	66 (44.6%)	22.11 (1.80)	13.67 [8.31; 22.14]	1.03 [0.75; 1.42]	0.8319	0.7326
Conventional NSAA + ADT	148	75 (50.7%)	73 (49.3%)	17.74 (1.26)	16.59 [8.31; 27.63]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	31 (66.0%)	16 (34.0%)	9.55 (1.16)	8.11 [2.83; 14.78]	1.18 [0.69; 2.02]	0.5396	0.7326
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	10.41 (1.30)	11.04 [2.89; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	20 (55.6%)	16 (44.4%)	14.07 (2.19)	11.33 [2.79; 27.86]	1.00 [0.56; 1.78]	0.9866	0.1591
Conventional NSAA + ADT	50	28 (56.0%)	22 (44.0%)	16.78 (1.84)	16.59 [8.28; 27.63]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	19 (65.5%)	10 (34.5%)	14.64 (3.40)	5.82 [2.92; 13.83]	2.03 [0.91; 4.52]	0.0784	0.1591
Conventional NSAA + ADT	24	9 (37.5%)	15 (62.5%)	7.48 (1.07)	NE [1.02; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	74 (56.9%)	56 (43.1%)	22.03 (1.89)	14.16 [8.25; 19.35]	0.95 [0.67; 1.34]	0.7615	0.1591
Conventional NSAA + ADT	121	62 (51.2%)	59 (48.8%)	16.38 (1.44)	9.82 [5.59; 24.64]			

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 Conventional 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; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen;SE=standard error; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:25

TABLE 5.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EQ-5D VAS (Threshold of 10 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	82 (55.4%)	66 (44.6%)	22.21 (1.79)	13.67 [8.31; 22.14]	1.08 [0.79; 1.49]	0.6355	0.8590
Conventional NSAA + ADT	148	73 (49.3%)	75 (50.7%)	18.20 (1.25)	17.71 [9.82; 27.86]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	30 (63.8%)	17 (36.2%)	10.31 (1.21)	8.31 [2.92; 16.66]	1.16 [0.67; 2.01]	0.5926	0.8590
Conventional NSAA + ADT	47	23 (48.9%)	24 (51.1%)	13.26 (1.75)	13.93 [2.89; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	20 (55.6%)	16 (44.4%)	14.07 (2.19)	11.33 [2.79; 27.86]	1.01 [0.56; 1.81]	0.9759	0.1718
Conventional NSAA + ADT	50	28 (56.0%)	22 (44.0%)	17.18 (1.82)	17.71 [11.07; 27.63]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	19 (65.5%)	10 (34.5%)	14.86 (3.36)	8.18 [2.92; 11.53]	2.12 [0.95; 4.73]	0.0597	0.1718
Conventional NSAA + ADT	24	9 (37.5%)	15 (62.5%)	7.93 (1.03)	NE [1.05; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	73 (56.2%)	57 (43.8%)	22.56 (1.88)	15.11 [8.34; 22.14]	0.99 [0.70; 1.40]	0.9361	0.1718
Conventional NSAA + ADT	121	59 (48.8%)	62 (51.2%)	17.09 (1.45)	11.07 [5.59; 27.86]			

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 Conventional 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; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen;SE=standard error; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:25

TABLE 5.2.3.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	130	82.63 (15.08)	NE (NE)	-3.34 (0.87)	130	83.77 (13.44)	NE (NE)	-1.76 (0.89)	-1.58 [-4.01, 0.86], 0.204	-0.16 [-0.40, 0.09]
Day 29	123	83.12 (14.84)	82.06 (14.87)	-1.60 (1.06)	120	84.42 (13.22)	83.30 (13.12)	-1.13 (1.06)	-0.47 [-3.42, 2.47], 0.753	-0.04 [-0.29, 0.21]
Week 12	124	82.31 (15.31)	80.93 (14.74)	-2.33 (1.06)	121	83.86 (13.62)	83.25 (13.12)	-1.19 (1.06)	-1.14 [-4.08, 1.80], 0.446	-0.10 [-0.35, 0.15]
Week 24	117	83.13 (14.23)	80.36 (15.66)	-3.29 (1.07)	124	83.79 (13.68)	83.52 (12.22)	-0.69 (1.06)	-2.60 [-5.55, 0.35], 0.084	-0.22 [-0.48, 0.03]
Week 36	115	84.00 (13.41)	80.83 (16.07)	-3.69 (1.08)	113	84.00 (12.58)	82.33 (12.74)	-1.96 (1.08)	-1.73 [-4.72, 1.26], 0.257	-0.15 [-0.41, 0.11]
Week 48	108	84.94 (12.88)	82.94 (13.68)	-2.70 (1.09)	110	84.79 (11.67)	82.96 (12.52)	-1.76 (1.09)	-0.95 [-3.97, 2.08], 0.539	-0.08 [-0.35, 0.18]
Week 60	109	84.19 (14.36)	82.15 (14.63)	-2.73 (1.09)	101	83.79 (13.62)	82.61 (14.18)	-1.71 (1.11)	-1.02 [-4.07, 2.03], 0.511	-0.09 [-0.36, 0.18]
Week 72	108	85.25 (12.92)	83.48 (13.63)	-2.13 (1.09)	92	83.46 (13.93)	81.55 (13.48)	-2.55 (1.14)	0.43 [-2.67, 3.52], 0.786	0.04 [-0.24, 0.32]
Week 84	108	84.82 (13.70)	82.53 (14.35)	-3.44 (1.09)	85	84.16 (14.06)	84.28 (12.28)	-0.92 (1.16)	-2.52 [-5.65, 0.61], 0.114	-0.23 [-0.51, 0.06]
Week 96	99	84.91 (13.90)	82.94 (12.79)	-3.01 (1.11)	75	84.47 (13.06)	83.79 (12.08)	-1.86 (1.20)	-1.15 [-4.36, 2.06], 0.482	-0.11 [-0.41, 0.19]
Week 108	81	84.53 (14.18)	82.10 (14.53)	-3.33 (1.17)	63	84.90 (13.68)	81.87 (12.03)	-3.89 (1.26)	0.56 [-2.81, 3.94], 0.743	0.05 [-0.27, 0.38]
Week 120	75	84.32 (13.70)	80.99 (15.70)	-4.08 (1.20)	58	85.05 (14.28)	82.83 (12.91)	-2.23 (1.29)	-1.85 [-5.30, 1.61], 0.295	-0.18 [-0.53, 0.16]
Week 132	66	83.21 (15.04)	82.18 (15.14)	-2.30 (1.24)	46	84.85 (14.08)	82.28 (14.64)	-2.61 (1.39)	0.31 [-3.35, 3.96], 0.869	0.03 [-0.34, 0.41]
Week 144	51	81.53 (15.99)	79.29 (15.41)	-3.67 (1.35)	41	84.00 (15.50)	81.51 (14.41)	-3.33 (1.44)	-0.34 [-4.21, 3.53], 0.862	-0.04 [-0.45, 0.37]
Week 156	47	85.38 (11.01)	82.36 (13.72)	-3.20 (1.38)	34	87.29 (14.94)	84.12 (15.63)	-3.57 (1.55)	0.37 [-3.68, 4.43], 0.857	0.04 [-0.40, 0.48]
Week 168	50	84.06 (12.30)	81.70 (15.08)	-3.68 (1.35)	33	87.82 (9.61)	83.64 (13.39)	-2.44 (1.58)	-1.24 [-5.32, 2.83], 0.550	-0.13 [-0.57, 0.31]
Week 180	40	84.58 (12.55)	79.75 (18.12)	-6.15 (1.45)	20	89.70 (7.66)	87.35 (10.62)	0.60 (1.95)	-6.75 [-11.50, -2.00], 0.005	-0.75 [-1.31, -0.20]
Week 192	24	87.08 (11.38)	82.88 (15.57)	-4.21 (1.79)	14	90.00 (5.88)	86.29 (10.56)	-1.54 (2.31)	-2.67 [-8.20, 2.87], 0.345	-0.31 [-0.97, 0.35]
Week 204	18	85.83 (10.56)	83.39 (15.00)	-4.56 (1.98)	11	90.00 (5.00)	86.73 (8.42)	1.04 (2.60)	-5.61 [-11.87, 0.65], 0.079	-0.65 [-1.42, 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 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:26

TABLE 5.2.3.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	79.71 (17.12)	NE (NE)	-3.92 (1.94)	39	77.97 (14.04)	NE (NE)	-1.52 (2.12)	-2.40 [-8.11, 3.30], 0.405	-0.18 [-0.62, 0.26]
Day 29	39	81.23 (13.24)	81.26 (12.69)	1.56 (2.41)	36	78.00 (14.31)	78.39 (17.31)	0.50 (2.48)	1.07 [-5.78, 7.91], 0.759	0.07 [-0.38, 0.52]
Week 12	35	79.73 (17.48)	80.26 (14.06)	0.90 (2.47)	35	77.17 (14.31)	74.71 (20.59)	-2.33 (2.50)	3.23 [-3.71, 10.18], 0.359	0.22 [-0.25, 0.69]
Week 24	40	79.33 (17.16)	78.00 (19.21)	-1.31 (2.39)	36	78.41 (13.49)	76.94 (18.10)	-2.13 (2.48)	0.82 [-5.99, 7.62], 0.813	0.05 [-0.40, 0.50]
Week 36	41	79.71 (17.12)	77.59 (14.95)	-1.64 (2.38)	31	78.19 (12.84)	78.77 (18.49)	-0.12 (2.58)	-1.52 [-8.46, 5.41], 0.666	-0.10 [-0.57, 0.37]
Week 48	36	79.00 (17.77)	78.08 (13.57)	-1.29 (2.45)	25	78.62 (12.08)	74.44 (18.77)	-5.59 (2.74)	4.30 [-2.93, 11.54], 0.243	0.30 [-0.21, 0.81]
Week 60	34	79.66 (17.80)	76.26 (14.69)	-3.82 (2.48)	29	79.10 (11.91)	76.69 (14.76)	-3.45 (2.63)	-0.37 [-7.51, 6.76], 0.918	-0.03 [-0.52, 0.47]
Week 72	36	79.00 (17.77)	72.50 (14.43)	-6.56 (2.45)	26	79.38 (12.23)	77.85 (17.11)	-2.35 (2.71)	-4.21 [-11.41, 2.99], 0.251	-0.29 [-0.80, 0.22]
Week 84	36	79.39 (17.45)	75.42 (15.14)	-4.14 (2.45)	21	77.38 (11.79)	75.05 (17.45)	-3.50 (2.88)	-0.63 [-8.08, 6.82], 0.868	-0.04 [-0.58, 0.49]
Week 96	37	81.03 (16.98)	71.57 (18.70)	-7.33 (2.44)	20	78.60 (13.13)	81.00 (14.83)	0.20 (2.92)	-7.53 [-15.03, -0.03], 0.049	-0.54 [-1.09, 0.01]
Week 108	33	80.55 (17.20)	69.24 (22.12)	-9.79 (2.51)	17	80.53 (11.88)	79.41 (17.72)	-1.69 (3.07)	-8.10 [-15.89, -0.31], 0.042	-0.60 [-1.20, 0.00]
Week 120	28	75.54 (18.82)	72.21 (16.98)	-3.91 (2.62)	14	80.64 (9.83)	83.57 (14.06)	0.72 (3.27)	-4.64 [-12.91, 3.64], 0.271	-0.35 [-1.00, 0.29]
Week 132	19	75.26 (20.91)	74.42 (15.07)	-4.50 (2.93)	6	79.00 (14.37)	78.67 (19.82)	1.19 (4.49)	-5.69 [-16.21, 4.84], 0.289	-0.48 [-1.41, 0.45]
Week 144	16	74.71 (22.04)	71.88 (16.72)	-7.04 (3.12)	6	79.83 (13.14)	83.33 (15.38)	-0.73 (4.49)	-6.30 [-17.06, 4.45], 0.250	-0.53 [-1.48, 0.42]
Week 156	11	72.27 (24.53)	74.82 (10.88)	-5.43 (3.58)	2	65.00 (7.07)	70.00 (14.14)	-3.47 (7.42)	-1.96 [-17.81, 13.88], 0.808	-0.17 [-1.68, 1.33]
Week 168	9	70.00 (26.58)	75.22 (12.91)	-4.51 (3.91)	5	78.80 (14.41)	84.00 (12.94)	-0.02 (4.84)	-4.49 [-16.71, 7.73], 0.471	-0.38 [-1.48, 0.73]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:26

TABLE 5.2.3.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	82.29 (14.90)	NE (NE) -2.94 (2.02)	43	82.42 (10.21)	NE (NE) -3.03 (1.74)	0.08 [-5.24, 5.41], 0.975	0.01 [-0.45, 0.47]
Day 29	30	82.20 (15.14)	82.67 0.29 (2.52)	39	82.73 (10.38)	82.46 0.07 (2.17)	0.23 [-6.33, 6.78], 0.945	0.02 [-0.46, 0.49]
Week 12	29	81.93 (15.34)	80.00 -1.97 (2.54)	42	82.24 (10.26)	79.38 -3.07 (2.13)	1.10 [-5.44, 7.64], 0.740	0.08 [-0.39, 0.55]
Week 24	27	82.81 (13.13)	79.74 -3.28 (2.58)	43	82.42 (10.21)	81.05 -1.59 (2.12)	-1.69 [-8.29, 4.91], 0.614	-0.12 [-0.60, 0.36]
Week 36	28	83.07 (12.96)	80.57 -2.59 (2.56)	39	82.03 (10.44)	82.54 -0.91 (2.18)	-1.68 [-8.31, 4.96], 0.619	-0.12 [-0.61, 0.36]
Week 48	26	86.38 (10.84)	81.54 -3.20 (2.64)	39	82.41 (10.45)	81.41 -2.87 (2.17)	-0.33 [-7.08, 6.43], 0.924	-0.02 [-0.52, 0.47]
Week 60	23	86.35 (11.32)	83.39 -1.56 (2.72)	36	82.47 (10.73)	80.92 -2.90 (2.22)	1.34 [-5.59, 8.28], 0.703	0.10 [-0.42, 0.62]
Week 72	25	86.44 (11.06)	82.72 -2.31 (2.66)	32	82.31 (11.29)	81.34 -2.28 (2.29)	-0.03 [-6.98, 6.91], 0.993	0.00 [-0.53, 0.52]
Week 84	26	86.38 (10.84)	80.96 -4.36 (2.64)	24	80.60 (11.75)	80.54 -2.51 (2.50)	-1.85 [-9.09, 5.39], 0.615	-0.14 [-0.69, 0.42]
Week 96	24	86.71 (11.21)	82.79 -2.00 (2.70)	25	80.80 (12.05)	80.88 -3.42 (2.46)	1.42 [-5.83, 8.67], 0.700	0.11 [-0.45, 0.67]
Week 108	22	86.86 (11.62)	80.14 -3.82 (2.76)	21	82.14 (10.91)	80.90 -3.32 (2.58)	-0.50 [-7.98, 6.98], 0.895	-0.04 [-0.64, 0.56]
Week 120	19	86.63 (10.30)	78.32 -7.40 (2.89)	16	79.94 (10.17)	78.00 -3.06 (2.86)	-4.34 [-12.46, 3.79], 0.294	-0.35 [-1.02, 0.32]
Week 132	16	86.63 (11.09)	84.81 -1.20 (3.03)	14	78.86 (10.03)	73.21 -7.93 (3.03)	6.73 [-1.89, 15.34], 0.126	0.54 [-0.19, 1.28]
Week 144	14	84.71 (10.51)	80.36 -4.86 (3.12)	10	76.90 (11.08)	72.80 -5.55 (3.52)	0.69 [-8.69, 10.07], 0.885	0.06 [-0.75, 0.87]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:26

TABLE 5.2.3.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	25	81.72 (16.60)	NE (NE)	-6.58 (1.88)	22	82.32 (12.68)	NE (NE)	-1.26 (2.05)	-5.31 [-10.93, 0.30], 0.063	-0.53 [-1.12, 0.05]
Day 29	24	81.38 (16.87)	77.46 (16.65)	-4.55 (2.37)	21	82.43 (12.98)	81.00 (13.46)	-1.51 (2.53)	-3.03 [-9.91, 3.84], 0.383	-0.25 [-0.84, 0.33]
Week 12	23	81.79 (16.96)	81.96 (13.29)	-1.17 (2.40)	21	82.43 (12.98)	80.67 (13.43)	-1.89 (2.53)	0.72 [-6.21, 7.64], 0.838	0.06 [-0.53, 0.65]
Week 24	23	81.43 (17.24)	77.83 (16.01)	-5.66 (2.41)	21	81.71 (12.67)	83.10 (10.06)	0.27 (2.53)	-5.93 [-12.86, 1.00], 0.093	-0.50 [-1.10, 0.10]
Week 36	23	81.43 (17.24)	73.48 (18.67)	-9.76 (2.41)	17	80.24 (12.98)	82.94 (10.91)	2.23 (2.69)	-11.99 [-19.13, -4.84], 0.001	-1.03 [-1.70, -0.36]
Week 48	19	82.00 (17.14)	79.26 (12.90)	-5.37 (2.53)	16	79.63 (13.40)	80.06 (12.60)	-1.71 (2.75)	-3.66 [-11.05, 3.73], 0.329	-0.32 [-0.99, 0.35]
Week 60	20	83.40 (17.37)	77.25 (17.88)	-7.76 (2.50)	16	79.63 (13.40)	78.75 (12.32)	-3.00 (2.75)	-4.76 [-12.12, 2.61], 0.203	-0.42 [-1.08, 0.25]
Week 72	19	84.11 (16.90)	81.84 (13.04)	-5.08 (2.54)	12	79.92 (13.39)	80.00 (11.08)	-1.95 (2.99)	-3.13 [-10.90, 4.64], 0.427	-0.28 [-1.01, 0.44]
Week 84	18	84.33 (15.95)	80.83 (12.75)	-4.92 (2.58)	13	81.46 (13.97)	83.08 (11.64)	-0.42 (2.91)	-4.50 [-12.19, 3.19], 0.249	-0.41 [-1.13, 0.31]
Week 96	19	85.16 (15.91)	76.79 (13.90)	-9.54 (2.55)	12	82.42 (14.15)	82.92 (9.88)	-1.28 (2.98)	-8.26 [-16.00, -0.51], 0.037	-0.75 [-1.50, 0.00]
Week 108	17	85.47 (16.83)	78.82 (15.06)	-6.97 (2.63)	9	87.89 (13.39)	84.44 (10.74)	-3.15 (3.31)	-3.82 [-12.09, 4.45], 0.363	-0.36 [-1.18, 0.45]
Week 120	13	84.23 (14.84)	78.00 (12.86)	-5.95 (2.83)	7	87.29 (15.40)	86.71 (9.78)	-1.30 (3.62)	-4.65 [-13.65, 4.36], 0.310	-0.45 [-1.38, 0.48]
Week 132	11	83.18 (15.37)	75.00 (12.65)	-8.81 (2.98)	5	91.20 (5.97)	88.00 (11.51)	-2.28 (4.28)	-6.53 [-16.75, 3.69], 0.210	-0.64 [-1.72, 0.44]
Week 144	7	85.71 (16.44)	74.86 (20.00)	-9.99 (3.52)	7	83.71 (14.85)	85.71 (9.76)	-0.44 (3.57)	-9.55 [-19.40, 0.29], 0.057	-0.95 [-2.06, 0.15]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:27

TABLE 5.2.3.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	81.88 (15.68)	NE (NE)	-2.69 (0.98)	104	82.46 (15.27)	NE (NE)	-1.61 (1.06)	-1.08 [-3.93, 1.76], 0.454	-0.10 [-0.37, 0.16]
Day 29	108	83.08 (13.81)	82.62 (14.05)	-0.39 (1.19)	96	83.08 (15.13)	82.30 (15.19)	-0.94 (1.26)	0.55 [-2.86, 3.96], 0.752	0.04 [-0.23, 0.32]
Week 12	107	81.65 (15.83)	80.74 (14.22)	-1.74 (1.20)	93	82.43 (15.68)	82.37 (14.24)	-0.60 (1.27)	-1.14 [-4.57, 2.29], 0.513	-0.09 [-0.37, 0.19]
Week 24	107	82.17 (15.15)	80.18 (17.27)	-2.10 (1.20)	96	82.79 (15.40)	82.26 (13.82)	-1.05 (1.26)	-1.05 [-4.46, 2.37], 0.548	-0.08 [-0.36, 0.19]
Week 36	105	83.14 (14.42)	81.25 (15.13)	-1.94 (1.20)	88	83.57 (13.74)	80.86 (15.17)	-2.53 (1.29)	0.59 [-2.87, 4.05], 0.737	0.05 [-0.23, 0.33]
Week 48	99	82.93 (14.76)	82.25 (13.77)	-1.66 (1.22)	80	84.98 (12.23)	81.64 (14.87)	-2.51 (1.32)	0.85 [-2.68, 4.38], 0.636	0.07 [-0.22, 0.37]
Week 60	100	82.29 (15.73)	80.84 (14.38)	-2.44 (1.22)	78	83.52 (14.44)	81.99 (15.50)	-1.67 (1.33)	-0.77 [-4.31, 2.77], 0.669	-0.06 [-0.36, 0.23]
Week 72	100	82.90 (14.80)	80.03 (15.54)	-3.26 (1.22)	74	83.11 (14.66)	80.59 (15.29)	-2.86 (1.34)	-0.40 [-3.96, 3.16], 0.827	-0.03 [-0.33, 0.27]
Week 84	100	82.55 (15.56)	80.68 (15.86)	-3.29 (1.22)	69	83.90 (14.59)	83.00 (14.17)	-1.25 (1.37)	-2.04 [-5.63, 1.56], 0.266	-0.17 [-0.48, 0.13]
Week 96	93	82.85 (15.45)	79.71 (16.38)	-3.86 (1.24)	58	84.46 (13.58)	84.26 (12.27)	-0.74 (1.43)	-3.12 [-6.83, 0.59], 0.099	-0.27 [-0.60, 0.06]
Week 108	75	81.88 (15.62)	77.76 (18.58)	-5.16 (1.30)	50	84.04 (14.36)	80.98 (14.20)	-3.79 (1.49)	-1.37 [-5.26, 2.51], 0.488	-0.13 [-0.48, 0.23]
Week 120	71	80.25 (16.81)	78.79 (16.20)	-2.76 (1.32)	49	85.14 (14.23)	84.06 (12.46)	-1.46 (1.50)	-1.30 [-5.25, 2.64], 0.517	-0.12 [-0.48, 0.24]
Week 132	58	79.67 (18.09)	80.28 (16.08)	-1.79 (1.40)	33	85.35 (15.75)	84.61 (12.27)	-0.71 (1.70)	-1.08 [-5.41, 3.26], 0.626	-0.11 [-0.53, 0.32]
Week 144	46	77.49 (19.37)	77.07 (16.33)	-2.82 (1.52)	30	85.55 (16.13)	83.80 (15.14)	-3.51 (1.76)	0.69 [-3.90, 5.28], 0.769	0.07 [-0.39, 0.53]
Week 156	43	83.07 (15.93)	82.53 (12.53)	-1.26 (1.52)	25	88.20 (15.80)	85.00 (15.39)	-4.05 (1.89)	2.80 [-1.96, 7.56], 0.249	0.29 [-0.21, 0.78]
Week 168	45	82.04 (16.71)	81.16 (15.35)	-2.82 (1.50)	28	89.18 (8.23)	86.00 (12.30)	-2.33 (1.84)	-0.49 [-5.17, 4.18], 0.837	-0.05 [-0.52, 0.42]
Week 180	34	84.06 (12.55)	80.79 (17.83)	-4.25 (1.64)	17	89.41 (8.46)	88.06 (10.96)	0.67 (2.25)	-4.92 [-10.33, 0.50], 0.075	-0.52 [-1.11, 0.07]
Week 192	23	85.87 (11.51)	82.35 (15.99)	-3.76 (1.93)	14	89.64 (6.34)	87.00 (10.06)	-1.38 (2.49)	-2.38 [-8.35, 3.58], 0.433	-0.26 [-0.93, 0.41]
Week 204	18	84.44 (10.23)	83.67 (14.27)	-3.20 (2.09)	10	90.50 (4.97)	86.90 (8.85)	1.74 (2.98)	-4.95 [-11.92, 2.02], 0.164	-0.53 [-1.32, 0.25]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol 5 dimension; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen; VAS=visual analogue scale.
Source Data: ADEQ5D. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:27

Meta-Analyse

TABLE 3.2.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EQ-5D VAS (Threshold of 7 Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.89 [0.66 ; 1.20], p=0.4405
ENZAMET	1.04 [0.79 ; 1.38], p=0.7796
Meta Analysis	0.97 [0.79 ; 1.18], p=0.7410
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4522
Age <75 years	
ARCHES	0.90 [0.63 ; 1.30], p=0.5921
ENZAMET	1.03 [0.75 ; 1.42], p=0.8319
Meta Analysis	0.98 [0.77 ; 1.24], p=0.8479
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5861
Age >=75 years	
ARCHES	0.95 [0.58 ; 1.57], p=0.8470
ENZAMET	1.18 [0.69 ; 2.02], p=0.5396
Meta Analysis	1.05 [0.73 ; 1.52], p=0.7817
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5622
Region North America	
ARCHES	0.71 [0.32 ; 1.56], p=0.3855
ENZAMET	1.00 [0.56 ; 1.78], p=0.9866
Meta Analysis	0.88 [0.55 ; 1.41], p=0.5985
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4932
Region European Union	
ARCHES	0.92 [0.62 ; 1.36], p=0.6753
ENZAMET	2.03 [0.91 ; 4.52], p=0.0784
Meta Analysis	1.07 [0.75 ; 1.52], p=0.7078
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 67%, t^2 = 0.21, p = 0.0825
Region Rest of the World	
ARCHES	0.92 [0.53 ; 1.60], p=0.7607
ENZAMET	0.95 [0.67 ; 1.34], p=0.7615
Meta Analysis	0.94 [0.70 ; 1.26], p=0.6754
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9216

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 7 points.
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:22

TABLE 3.2.2: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EQ-5D VAS (Threshold of 10 Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.90 [0.66 ; 1.22], p=0.4814
ENZAMET	1.07 [0.81 ; 1.43], p=0.6203
Meta Analysis	0.99 [0.80 ; 1.22], p=0.9085
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3934
Age <75 years	
ARCHES	0.94 [0.64 ; 1.36], p=0.7305
ENZAMET	1.08 [0.79 ; 1.49], p=0.6355
Meta Analysis	1.02 [0.80 ; 1.30], p=0.8902
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5692
Age >=75 years	
ARCHES	0.90 [0.52 ; 1.53], p=0.6854
ENZAMET	1.16 [0.67 ; 2.01], p=0.5926
Meta Analysis	1.02 [0.69 ; 1.49], p=0.9324
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5063
Region North America	
ARCHES	0.70 [0.28 ; 1.77], p=0.4529
ENZAMET	1.01 [0.56 ; 1.81], p=0.9759
Meta Analysis	0.91 [0.56 ; 1.49], p=0.7090
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5169
Region European Union	
ARCHES	0.96 [0.64 ; 1.43], p=0.8352
ENZAMET	2.12 [0.95 ; 4.73], p=0.0597
Meta Analysis	1.12 [0.79 ; 1.60], p=0.5273
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 67%, t^2 = 0.21, p = 0.0815
Region Rest of the World	
ARCHES	0.92 [0.52 ; 1.63], p=0.7830
ENZAMET	0.99 [0.70 ; 1.40], p=0.9361
Meta Analysis	0.97 [0.72 ; 1.30], p=0.8323
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8472

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 10 points.
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:28

TABLE 3.2.3: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EQ-5D VAS (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	-0.58 [-3.46 ; 2.29], p=0.6897
ENZAMET	-1.93 [-4.28 ; 0.43], p=0.1083
Meta Analysis	-1.39 [-3.21 ; 0.43], p=0.1352
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4790
Age <75 years	
ARCHES	-0.40 [-3.97 ; 3.18], p=0.8267
ENZAMET	-1.58 [-4.01 ; 0.86], p=0.2043
Meta Analysis	-1.20 [-3.22 ; 0.81], p=0.2422
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5936
Age >=75 years	
ARCHES	-2.96 [-7.85 ; 1.94], p=0.2333
ENZAMET	-2.40 [-8.11 ; 3.30], p=0.4048
Meta Analysis	-2.72 [-6.44 ; 0.99], p=0.1510
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8849
Region North America	
ARCHES	1.51 [-6.14 ; 9.16], p=0.6920
ENZAMET	0.08 [-5.24 ; 5.41], p=0.9750
Meta Analysis	0.55 [-3.82 ; 4.92], p=0.8052
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7642
Region European Union	
ARCHES	-0.68 [-4.67 ; 3.32], p=0.7391
ENZAMET	-5.31 [-10.93 ; 0.30], p=0.0630
Meta Analysis	-2.24 [-5.49 ; 1.02], p=0.1785
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 43%, t^2 = 4.58, p = 0.1871
Region Rest of the World	
ARCHES	-1.61 [-6.53 ; 3.30], p=0.5152
ENZAMET	-1.08 [-3.93 ; 1.76], p=0.4538
Meta Analysis	-1.22 [-3.68 ; 1.25], p=0.3328
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8552

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:34

Anhang 4-W: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“

Studie ARCHES

TABLE 5.3.1.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P (Global Score, Domains 1-5) (Threshold of 10 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	72 (50.3%)	71 (49.7%)	12.26 (0.77)	11.30 [8.18; 16.59]	1.36 [0.94; 1.98]	0.1059	0.5807
Placebo + ADT	122	47 (38.5%)	75 (61.5%)	11.68 (0.60)	16.79 [12.19; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	30 (58.8%)	21 (41.2%)	9.04 (0.87)	8.31 [5.55; 11.99]	1.77 [1.00; 3.12]	0.0482	0.5807
Placebo + ADT	53	24 (45.3%)	29 (54.7%)	11.41 (0.92)	16.62 [7.98; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	19 (57.6%)	14 (42.4%)	11.42 (1.63)	8.18 [2.96; 21.98]	1.60 [0.72; 3.57]	0.2495	0.7658
Placebo + ADT	25	9 (36.0%)	16 (64.0%)	11.37 (1.55)	NE [2.86; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	62 (55.4%)	50 (44.6%)	9.85 (0.61)	11.04 [5.68; 13.86]	1.47 [0.99; 2.20]	0.0563	0.7658
Placebo + ADT	99	42 (42.4%)	57 (57.6%)	11.50 (0.65)	16.69 [8.77; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	9.60 (0.75)	13.77 [5.55; NE]	1.20 [0.63; 2.27]	0.5740	0.7658
Placebo + ADT	51	20 (39.2%)	31 (60.8%)	11.86 (0.92)	16.79 [8.71; NE]			

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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:14

TABLE 5.3.1.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P (Global Score, Domains 1-5) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	117.01 (19.98)	NE (NE)	-2.12 (1.21)	112	114.34 (18.95)	NE (NE)	-0.45 (1.35)	-1.68 [-5.26, 1.91], 0.358	-0.12 [-0.37, 0.14]
Week 13	130	116.76 (19.84)	115.23 (18.45)	-1.33 (1.20)	111	114.57 (18.88)	114.71 (18.87)	-0.38 (1.30)	-0.95 [-4.43, 2.53], 0.591	-0.07 [-0.32, 0.18]
Week 25	120	117.14 (19.99)	115.86 (19.76)	-0.83 (1.36)	106	114.18 (19.31)	114.54 (21.13)	-0.20 (1.47)	-0.63 [-4.58, 3.32], 0.753	-0.04 [-0.30, 0.22]
Week 37	124	117.44 (19.97)	115.78 (18.83)	-1.58 (1.30)	99	116.06 (18.34)	117.00 (18.57)	-0.13 (1.43)	-1.45 [-5.26, 2.35], 0.452	-0.10 [-0.37, 0.16]
Week 49	95	116.45 (21.05)	115.79 (18.10)	-1.70 (1.36)	81	115.64 (18.57)	116.62 (19.12)	0.44 (1.48)	-2.15 [-6.11, 1.81], 0.286	-0.16 [-0.46, 0.14]
Week 61	65	116.37 (20.96)	114.59 (21.57)	-2.17 (1.63)	58	115.84 (17.56)	114.70 (19.60)	-0.86 (1.75)	-1.30 [-6.03, 3.42], 0.587	-0.10 [-0.45, 0.26]
Week 73	36	115.74 (21.52)	114.32 (20.56)	-4.33 (1.81)	31	113.37 (17.70)	114.01 (21.88)	0.78 (1.96)	-5.11 [-10.38, 0.17], 0.058	-0.46 [-0.95, 0.03]
Week 85	18	114.48 (25.61)	113.86 (25.65)	-2.92 (3.22)	11	112.38 (20.28)	110.48 (22.39)	-2.78 (4.07)	-0.13 [-10.65, 10.38], 0.979	-0.01 [-0.76, 0.74]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:15

TABLE 5.3.1.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P (Global Score, Domains 1-5) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	119.42 (17.41)	NE (NE)	-8.13 (1.96)	50	114.18 (17.61)	NE (NE)	-5.01 (1.93)	-3.12 [-8.68, 2.43], 0.267	-0.22 [-0.62, 0.18]
Week 13	45	119.40 (17.74)	117.13 (16.72)	-1.51 (1.93)	50	114.18 (17.61)	112.84 (17.01)	-2.37 (1.84)	0.86 [-4.47, 6.18], 0.750	0.06 [-0.34, 0.47]
Week 25	44	120.88 (16.50)	112.81 (17.22)	-6.54 (2.30)	49	114.70 (17.41)	111.76 (19.72)	-3.79 (2.19)	-2.75 [-9.11, 3.61], 0.393	-0.17 [-0.58, 0.23]
Week 37	42	121.01 (15.05)	110.13 (18.63)	-9.15 (2.23)	47	113.96 (17.27)	112.49 (17.31)	-2.66 (2.11)	-6.48 [-12.65, -0.31], 0.040	-0.43 [-0.85, -0.01]
Week 49	32	121.79 (14.84)	109.81 (18.18)	-8.08 (2.90)	36	111.69 (16.05)	108.54 (19.27)	-5.21 (2.77)	-2.87 [-11.00, 5.27], 0.485	-0.17 [-0.64, 0.31]
Week 61	24	121.62 (16.40)	108.43 (15.04)	-9.51 (2.77)	25	110.65 (17.14)	105.13 (18.75)	-8.37 (2.74)	-1.14 [-9.13, 6.85], 0.776	-0.08 [-0.64, 0.48]
Week 73	16	123.25 (15.51)	102.95 (21.63)	-14.02 (4.80)	14	109.51 (15.60)	112.00 (18.23)	-7.68 (5.17)	-6.34 [-21.33, 8.64], 0.395	-0.30 [-1.02, 0.43]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:15

TABLE 5.3.1.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P (Global Score, Domains 1-5) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	126.26 (15.63)	NE (NE)	-5.07 (2.91)	22	113.66 (22.45)	NE (NE)	-2.73 (3.53)	-2.34 [-11.85, 7.17], 0.622	-0.13 [-0.69, 0.42]
Week 13	29	126.26 (15.63)	122.77 (17.35)	-2.25 (2.82)	22	113.66 (22.45)	109.69 (23.50)	-6.09 (3.30)	3.84 [-5.10, 12.77], 0.392	0.23 [-0.32, 0.79]
Week 25	28	126.67 (15.76)	121.60 (17.86)	-3.72 (3.04)	20	114.40 (22.80)	117.22 (26.77)	1.16 (3.61)	-4.88 [-14.60, 4.83], 0.318	-0.28 [-0.86, 0.29]
Week 37	28	125.67 (15.57)	118.17 (18.24)	-7.41 (2.82)	16	115.00 (21.28)	118.49 (25.28)	0.08 (3.48)	-7.50 [-16.71, 1.72], 0.108	-0.49 [-1.11, 0.13]
Week 49	25	128.07 (15.02)	119.36 (15.95)	-7.88 (3.35)	11	108.42 (21.33)	113.47 (30.48)	-2.79 (4.62)	-5.09 [-17.03, 6.85], 0.396	-0.30 [-1.01, 0.42]
Week 61	18	127.20 (16.85)	125.59 (16.31)	-3.39 (3.67)	10	111.37 (19.99)	111.75 (27.26)	-3.43 (4.66)	0.04 [-12.47, 12.54], 0.995	0.00 [-0.77, 0.78]
Week 73	13	130.77 (13.95)	125.01 (15.00)	-5.76 (4.68)	9	110.52 (21.01)	112.22 (28.41)	-5.32 (5.66)	-0.43 [-16.81, 15.94], 0.956	-0.02 [-0.87, 0.83]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:16

TABLE 5.3.1.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P (Global Score, Domains 1-5) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	117.47 (17.21)	NE (NE)	-4.56 (1.42)	91	113.54 (17.38)	NE (NE)	-2.35 (1.53)	-2.21 [-6.35, 1.93], 0.293	-0.15 [-0.43, 0.13]
Week 13	101	117.19 (17.07)	114.72 (16.84)	-2.12 (1.33)	90	113.81 (17.28)	114.15 (16.90)	-0.44 (1.41)	-1.69 [-5.53, 2.15], 0.387	-0.12 [-0.41, 0.16]
Week 25	93	117.52 (17.27)	113.80 (18.35)	-2.91 (1.56)	90	113.45 (17.45)	112.80 (19.56)	-1.35 (1.63)	-1.56 [-6.03, 2.91], 0.492	-0.10 [-0.39, 0.19]
Week 37	93	118.33 (17.15)	113.16 (17.35)	-4.46 (1.48)	85	114.80 (17.05)	115.85 (16.98)	-0.13 (1.56)	-4.33 [-8.59, -0.07], 0.046	-0.30 [-0.59, 0.00]
Week 49	68	116.75 (18.37)	112.10 (16.81)	-4.58 (1.63)	70	114.41 (17.05)	114.30 (17.66)	-1.00 (1.66)	-3.58 [-8.18, 1.03], 0.127	-0.26 [-0.59, 0.08]
Week 61	48	115.89 (18.96)	109.47 (16.60)	-5.56 (1.81)	48	114.72 (17.07)	111.64 (19.58)	-4.30 (1.85)	-1.26 [-6.38, 3.86], 0.628	-0.10 [-0.50, 0.30]
Week 73	30	116.77 (16.21)	106.28 (17.84)	-9.79 (2.51)	26	111.89 (17.85)	113.97 (19.93)	-0.65 (2.67)	-9.14 [-16.44, -1.83], 0.015	-0.65 [-1.19, -0.11]
Week 85	14	115.74 (21.25)	111.25 (20.44)	-2.49 (4.63)	10	114.25 (16.86)	108.50 (18.51)	-8.59 (5.56)	6.09 [-8.81, 21.00], 0.408	0.32 [-0.50, 1.14]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:16

TABLE 5.3.1.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P (Global Score, Domains 1-5) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	112.62 (23.88)	NE (NE)	-0.53 (2.04)	49	115.97 (18.87)	NE (NE)	-1.53 (1.95)	0.99 [-4.65, 6.64], 0.727	0.07 [-0.33, 0.47]
Week 13	45	112.31 (24.05)	113.43 (20.09)	0.42 (1.90)	49	115.97 (18.87)	116.07 (18.18)	0.61 (1.82)	-0.19 [-5.43, 5.04], 0.942	-0.01 [-0.42, 0.39]
Week 25	43	113.95 (23.26)	113.48 (20.97)	-0.50 (2.29)	45	116.10 (19.38)	113.80 (20.12)	-1.78 (2.24)	1.28 [-5.08, 7.64], 0.690	0.08 [-0.33, 0.50]
Week 37	45	113.81 (22.72)	114.44 (22.17)	0.76 (2.20)	45	116.64 (18.77)	113.93 (17.94)	-1.89 (2.19)	2.66 [-3.52, 8.83], 0.395	0.18 [-0.24, 0.59]
Week 49	34	112.31 (22.95)	114.93 (21.94)	1.08 (2.57)	36	116.29 (18.42)	114.00 (19.32)	-0.81 (2.51)	1.89 [-5.27, 9.06], 0.601	0.12 [-0.35, 0.59]
Week 61	23	114.36 (22.37)	110.24 (25.71)	-3.67 (3.08)	25	114.59 (17.93)	112.18 (17.36)	-1.41 (2.97)	-2.26 [-10.84, 6.31], 0.599	-0.15 [-0.71, 0.42]
Week 73	9	103.93 (28.57)	105.46 (31.28)	-1.29 (5.92)	10	114.38 (11.25)	112.92 (16.05)	-3.87 (5.33)	2.57 [-13.84, 18.99], 0.749	0.13 [-0.77, 1.04]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:16

TABLE 5.3.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P Physical Well-being (Domain 1) (Threshold of 3 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	70 (49.0%)	73 (51.0%)	10.56 (0.53)	11.20 [8.31; 16.59]	1.22 [0.84; 1.77]	0.2866	0.5493
Placebo + ADT	122	50 (41.0%)	72 (59.0%)	11.41 (0.58)	16.66 [8.77; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	30 (58.8%)	21 (41.2%)	10.15 (1.07)	8.31 [5.55; 17.08]	1.54 [0.90; 2.64]	0.1102	0.5493
Placebo + ADT	53	26 (49.1%)	27 (50.9%)	10.38 (0.69)	13.70 [8.54; 14.52]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	16 (48.5%)	17 (51.5%)	7.60 (0.73)	9.81 [5.49; NE]	1.17 [0.53; 2.60]	0.6925	0.5649
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	9.89 (1.20)	13.83 [2.99; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	59 (52.7%)	53 (47.3%)	11.14 (0.73)	11.10 [8.31; 16.39]	1.13 [0.77; 1.67]	0.5311	0.5649
Placebo + ADT	99	47 (47.5%)	52 (52.5%)	9.78 (0.53)	11.10 [8.31; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	25 (51.0%)	24 (49.0%)	9.24 (0.68)	8.34 [5.55; NE]	1.82 [0.98; 3.38]	0.0562	0.5649
Placebo + ADT	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	12.64 (0.79)	16.66 [11.01; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 3 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:17

TABLE 5.3.2.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Physical Well-being (Domain 1) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	24.10 (4.49)	NE (NE)	-1.31 (0.32)	112	24.15 (3.91)	NE (NE)	-0.53 (0.35)	-0.77 [-1.70, 0.16], 0.103	-0.21 [-0.46, 0.04]
Week 13	130	24.08 (4.50)	23.20 (4.66)	-0.88 (0.30)	111	24.17 (3.92)	23.86 (4.26)	-0.31 (0.32)	-0.57 [-1.43, 0.30], 0.198	-0.17 [-0.42, 0.09]
Week 25	120	23.97 (4.53)	23.28 (4.80)	-0.78 (0.32)	106	24.06 (3.98)	23.82 (4.46)	-0.28 (0.34)	-0.50 [-1.43, 0.43], 0.290	-0.14 [-0.40, 0.12]
Week 37	124	24.16 (4.44)	23.09 (4.65)	-1.12 (0.32)	99	24.55 (3.70)	24.13 (3.91)	-0.47 (0.36)	-0.65 [-1.60, 0.30], 0.179	-0.18 [-0.44, 0.08]
Week 49	95	23.81 (4.72)	22.76 (5.01)	-1.39 (0.37)	81	24.68 (3.63)	23.86 (4.17)	-0.64 (0.40)	-0.74 [-1.83, 0.34], 0.177	-0.20 [-0.50, 0.09]
Week 61	65	23.57 (4.86)	22.80 (5.67)	-1.46 (0.46)	58	24.55 (3.81)	23.71 (4.59)	-0.88 (0.49)	-0.58 [-1.90, 0.74], 0.388	-0.15 [-0.51, 0.20]
Week 73	36	23.92 (4.51)	22.69 (5.73)	-2.00 (0.56)	31	23.61 (4.51)	22.97 (4.66)	-0.86 (0.60)	-1.15 [-2.76, 0.47], 0.164	-0.34 [-0.82, 0.15]
Week 85	18	23.56 (5.72)	22.61 (5.83)	-1.51 (0.55)	11	23.00 (5.44)	22.91 (5.05)	-0.29 (0.66)	-1.22 [-2.94, 0.50], 0.162	-0.52 [-1.28, 0.25]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:17

TABLE 5.3.2.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Physical Well-being (Domain 1) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	24.43 (3.13)	NE (NE)	-1.95 (0.42)	50	24.52 (3.22)	NE (NE)	-0.78 (0.41)	-1.18 [-2.35, -0.01], 0.048	-0.40 [-0.80, 0.00]
Week 13	45	24.40 (3.19)	23.87 (3.65)	-0.61 (0.53)	50	24.52 (3.22)	24.08 (4.29)	-0.49 (0.50)	-0.12 [-1.57, 1.32], 0.867	-0.03 [-0.44, 0.37]
Week 25	44	24.39 (3.15)	23.14 (3.71)	-1.25 (0.50)	49	24.59 (3.21)	24.06 (3.74)	-0.51 (0.47)	-0.74 [-2.11, 0.62], 0.282	-0.22 [-0.63, 0.19]
Week 37	42	24.69 (2.40)	22.19 (4.56)	-2.47 (0.51)	47	24.79 (3.01)	24.40 (3.62)	-0.33 (0.49)	-2.14 [-3.55, -0.74], 0.003	-0.63 [-1.05, -0.20]
Week 49	32	24.88 (2.45)	22.75 (4.13)	-1.74 (0.59)	36	24.75 (2.61)	24.11 (3.41)	-0.86 (0.56)	-0.88 [-2.51, 0.75], 0.285	-0.25 [-0.73, 0.22]
Week 61	24	24.92 (2.47)	22.13 (3.44)	-2.21 (0.73)	25	24.32 (2.82)	22.12 (4.78)	-2.52 (0.72)	0.30 [-1.75, 2.36], 0.768	0.08 [-0.48, 0.64]
Week 73	16	25.25 (2.32)	20.44 (4.80)	-3.43 (0.90)	14	24.50 (3.11)	25.43 (2.56)	0.05 (0.94)	-3.48 [-6.13, -0.84], 0.011	-0.92 [-1.67, -0.16]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:18

TABLE 5.3.2.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Physical Well-being (Domain 1) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	24.07 (3.64)	NE (NE)	-1.50 (0.66)	22	22.45 (4.76)	NE (NE)	-0.63 (0.82)	-0.87 [-3.02, 1.28], 0.418	-0.22 [-0.78, 0.33]
Week 13	29	24.07 (3.64)	22.93 (4.28)	-1.03 (0.84)	22	22.45 (4.76)	20.77 (6.58)	-2.01 (0.98)	0.98 [-1.62, 3.58], 0.453	0.21 [-0.35, 0.76]
Week 25	28	24.00 (3.69)	22.79 (4.89)	-1.16 (0.74)	20	22.40 (4.96)	22.95 (5.96)	0.31 (0.88)	-1.47 [-3.81, 0.86], 0.210	-0.36 [-0.94, 0.22]
Week 37	28	23.93 (3.63)	22.21 (4.63)	-1.95 (0.73)	16	23.25 (4.64)	23.56 (4.82)	-0.28 (0.91)	-1.67 [-4.03, 0.70], 0.162	-0.43 [-1.05, 0.20]
Week 49	25	24.80 (2.69)	22.28 (5.83)	-2.79 (1.20)	11	22.55 (5.22)	22.73 (6.69)	-0.74 (1.74)	-2.05 [-6.42, 2.32], 0.347	-0.33 [-1.04, 0.39]
Week 61	18	24.83 (2.53)	23.28 (3.37)	-1.52 (0.81)	10	22.20 (5.37)	20.70 (6.46)	-1.65 (1.07)	0.13 [-2.67, 2.94], 0.923	0.04 [-0.74, 0.81]
Week 73	13	25.54 (2.26)	23.77 (3.59)	-0.56 (1.04)	9	22.11 (5.69)	23.22 (5.65)	0.59 (1.24)	-1.14 [-4.59, 2.31], 0.501	-0.27 [-1.12, 0.58]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:18

TABLE 5.3.2.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Physical Well-being (Domain 1) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	24.45 (3.57)	NE (NE)	-1.89 (0.35)	91	24.03 (3.71)	NE (NE)	-0.59 (0.36)	-1.30 [-2.29, -0.31], 0.011	-0.37 [-0.65, -0.08]
Week 13	101	24.43 (3.60)	23.45 (4.20)	-0.91 (0.31)	90	24.06 (3.73)	23.86 (3.59)	-0.29 (0.33)	-0.63 [-1.53, 0.28], 0.173	-0.20 [-0.48, 0.09]
Week 25	93	24.26 (3.65)	23.42 (3.89)	-0.82 (0.33)	90	23.99 (3.71)	23.54 (3.80)	-0.54 (0.34)	-0.28 [-1.22, 0.65], 0.549	-0.09 [-0.38, 0.20]
Week 37	93	24.57 (3.42)	22.95 (4.31)	-1.52 (0.38)	85	24.38 (3.51)	23.98 (3.50)	-0.45 (0.39)	-1.07 [-2.14, 0.01], 0.051	-0.29 [-0.59, 0.00]
Week 49	68	24.07 (4.00)	22.56 (4.20)	-1.69 (0.34)	70	24.41 (3.36)	23.76 (3.33)	-0.64 (0.35)	-1.05 [-2.02, -0.08], 0.034	-0.36 [-0.70, -0.02]
Week 61	48	23.92 (3.89)	22.25 (4.89)	-2.00 (0.53)	48	24.31 (3.47)	23.35 (3.92)	-0.90 (0.54)	-1.10 [-2.59, 0.39], 0.147	-0.29 [-0.69, 0.11]
Week 73	30	24.33 (2.62)	21.40 (5.01)	-3.80 (0.67)	26	23.81 (3.91)	23.08 (4.23)	-0.93 (0.70)	-2.87 [-4.80, -0.94], 0.004	-0.77 [-1.31, -0.22]
Week 85	14	23.93 (3.97)	23.07 (4.30)	-2.51 (0.70)	10	24.00 (4.27)	23.30 (3.97)	-0.41 (0.80)	-2.10 [-4.24, 0.04], 0.054	-0.77 [-1.61, 0.07]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:18

TABLE 5.3.2.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Physical Well-being (Domain 1) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	23.67 (5.55)	NE (NE)	-0.78 (0.47)	49	25.51 (2.65)	NE (NE)	-0.43 (0.45)	-0.36 [-1.67, 0.96], 0.591	-0.11 [-0.51, 0.29]
Week 13	45	23.62 (5.61)	23.49 (5.04)	-0.49 (0.49)	49	25.51 (2.65)	25.47 (3.26)	0.28 (0.47)	-0.77 [-2.13, 0.59], 0.262	-0.23 [-0.63, 0.18]
Week 25	43	23.74 (5.50)	23.14 (5.54)	-0.78 (0.57)	45	25.51 (2.73)	25.02 (4.03)	-0.22 (0.56)	-0.56 [-2.16, 1.04], 0.489	-0.14 [-0.56, 0.27]
Week 37	45	23.96 (5.27)	23.09 (5.31)	-0.94 (0.50)	45	25.58 (2.73)	24.91 (3.98)	-0.40 (0.50)	-0.54 [-1.95, 0.87], 0.446	-0.16 [-0.57, 0.26]
Week 49	34	23.56 (5.62)	23.50 (5.09)	-0.43 (0.59)	36	25.92 (1.92)	24.67 (3.96)	-0.62 (0.58)	0.18 [-1.48, 1.85], 0.826	0.05 [-0.42, 0.52]
Week 61	23	23.26 (6.18)	22.87 (6.75)	-0.98 (0.84)	25	25.72 (2.07)	24.00 (5.07)	-1.57 (0.81)	0.59 [-1.78, 2.95], 0.621	0.14 [-0.43, 0.71]
Week 73	9	22.56 (7.95)	21.44 (8.76)	-1.08 (0.92)	10	25.70 (2.16)	25.90 (1.85)	-0.05 (0.86)	-1.03 [-3.70, 1.64], 0.431	-0.33 [-1.24, 0.58]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:18

TABLE 5.3.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P Functional Well-being (Domain 2) (Threshold of 3 Points) (Months) – mITT (Low Volume)

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	143	72 (50.3%)	71 (49.7%)	12.27 (0.78)	11.17 [8.31; 14.09]	1.08 [0.76; 1.54]	0.6627	0.9360
Placebo + ADT	122	58 (47.5%)	64 (52.5%)	11.82 (0.71)	11.14 [8.31; 19.32]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	33 (64.7%)	18 (35.3%)	7.29 (0.69)	5.55 [3.25; 8.44]	1.13 [0.69; 1.86]	0.6211	0.9360
Placebo + ADT	53	35 (66.0%)	18 (34.0%)	9.38 (0.98)	8.28 [5.52; 11.07]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	18 (54.5%)	15 (45.5%)	11.58 (1.72)	5.55 [2.86; NE]	1.09 [0.50; 2.38]	0.8319	0.1760
Placebo + ADT	25	11 (44.0%)	14 (56.0%)	10.26 (1.53)	16.62 [2.83; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	63 (56.3%)	49 (43.8%)	10.20 (0.74)	8.31 [5.55; 13.80]	1.30 [0.89; 1.91]	0.1756	0.1760
Placebo + ADT	99	48 (48.5%)	51 (51.5%)	11.62 (0.80)	11.14 [8.34; 19.32]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	24 (49.0%)	25 (51.0%)	9.49 (0.71)	11.07 [5.62; NE]	0.69 [0.40; 1.17]	0.1674	0.1760
Placebo + ADT	51	34 (66.7%)	17 (33.3%)	10.09 (0.95)	8.31 [5.55; 11.01]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 3 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:19

TABLE 5.3.3.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Functional Well-being (Domain 2) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	19.37 (6.29)	NE (NE)	-0.04 (0.37)	112	18.90 (6.34)	NE (NE)	-0.01 (0.41)	-0.03 [-1.11, 1.06], 0.963	-0.01 [-0.26, 0.25]
Week 13	130	19.31 (6.26)	19.73 (5.41)	0.45 (0.38)	111	18.97 (6.33)	19.59 (5.19)	0.45 (0.42)	-0.00 [-1.12, 1.12], 0.999	0.00 [-0.25, 0.25]
Week 25	120	19.50 (6.18)	19.28 (6.07)	-0.08 (0.45)	106	18.83 (6.47)	19.01 (6.04)	0.01 (0.48)	-0.09 [-1.39, 1.22], 0.893	-0.02 [-0.28, 0.24]
Week 37	124	19.49 (6.38)	19.54 (5.62)	0.04 (0.42)	99	19.26 (6.40)	19.66 (5.43)	0.13 (0.46)	-0.09 [-1.33, 1.14], 0.882	-0.02 [-0.28, 0.24]
Week 49	95	19.61 (6.69)	19.72 (5.24)	-0.03 (0.43)	81	19.11 (6.49)	19.38 (5.51)	0.07 (0.47)	-0.10 [-1.35, 1.16], 0.881	-0.02 [-0.32, 0.27]
Week 61	65	19.66 (6.47)	19.12 (5.90)	-0.53 (0.49)	58	19.28 (6.26)	19.57 (4.56)	0.33 (0.52)	-0.86 [-2.26, 0.55], 0.230	-0.21 [-0.57, 0.14]
Week 73	36	19.08 (6.84)	19.33 (5.59)	-0.25 (0.56)	31	18.77 (6.22)	19.19 (5.55)	0.12 (0.61)	-0.37 [-2.01, 1.26], 0.652	-0.11 [-0.59, 0.37]
Week 85	18	18.89 (7.40)	18.83 (6.56)	0.14 (0.97)	11	17.91 (4.70)	17.82 (6.24)	-1.20 (1.18)	1.33 [-1.74, 4.41], 0.387	0.32 [-0.44, 1.07]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:20

TABLE 5.3.3.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Functional Well-being (Domain 2) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	20.53 (5.61)	NE (NE)	-3.10 (0.66)	50	19.12 (5.42)	NE (NE)	-1.57 (0.64)	-1.52 [-3.37, 0.33], 0.106	-0.32 [-0.73, 0.08]
Week 13	45	20.62 (5.63)	19.76 (5.90)	-0.68 (0.79)	50	19.12 (5.42)	18.40 (6.59)	-1.05 (0.75)	0.36 [-1.81, 2.54], 0.740	0.07 [-0.34, 0.47]
Week 25	44	21.25 (4.80)	18.55 (5.84)	-2.30 (0.83)	49	19.29 (5.35)	17.98 (6.40)	-1.63 (0.79)	-0.67 [-2.96, 1.61], 0.560	-0.12 [-0.53, 0.29]
Week 37	42	21.00 (5.37)	17.74 (6.10)	-3.14 (0.74)	47	19.02 (5.30)	17.98 (6.60)	-1.33 (0.70)	-1.82 [-3.86, 0.23], 0.081	-0.37 [-0.79, 0.05]
Week 49	32	21.91 (4.55)	17.72 (6.47)	-3.10 (1.08)	36	18.31 (5.44)	17.69 (6.48)	-1.74 (1.02)	-1.36 [-4.39, 1.68], 0.375	-0.21 [-0.69, 0.27]
Week 61	24	21.63 (5.05)	16.67 (5.17)	-4.09 (0.98)	25	18.56 (5.75)	17.04 (6.31)	-2.14 (0.95)	-1.95 [-4.73, 0.83], 0.166	-0.39 [-0.95, 0.18]
Week 73	16	21.75 (5.59)	15.50 (6.99)	-5.25 (1.39)	14	17.36 (6.73)	18.36 (6.32)	-1.56 (1.51)	-3.69 [-7.97, 0.58], 0.088	-0.60 [-1.34, 0.13]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:20

TABLE 5.3.3.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Functional Well-being (Domain 2) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	22.69 (4.35)	NE (NE)	-0.93 (1.05)	22	18.91 (6.77)	NE (NE)	-1.52 (1.27)	0.59 [-2.84, 4.02], 0.729	0.09 [-0.46, 0.65]
Week 13	29	22.69 (4.35)	21.79 (4.22)	-0.27 (0.91)	22	18.91 (6.77)	18.82 (7.10)	-1.20 (1.07)	0.94 [-1.97, 3.84], 0.521	0.18 [-0.38, 0.73]
Week 25	28	22.75 (4.42)	21.18 (4.83)	-0.91 (0.89)	20	19.25 (6.87)	19.35 (6.62)	-0.75 (1.05)	-0.16 [-3.00, 2.68], 0.910	-0.03 [-0.61, 0.54]
Week 37	28	22.50 (4.31)	21.04 (5.01)	-1.22 (0.94)	16	19.31 (6.77)	19.25 (7.62)	-1.26 (1.16)	0.05 [-3.04, 3.13], 0.976	0.01 [-0.61, 0.62]
Week 49	25	23.28 (4.38)	21.00 (4.86)	-1.37 (1.04)	11	17.45 (6.79)	20.00 (7.17)	-0.61 (1.36)	-0.76 [-4.33, 2.81], 0.670	-0.15 [-0.86, 0.56]
Week 61	18	22.78 (4.91)	21.61 (5.19)	-0.86 (1.39)	10	18.80 (5.39)	18.30 (7.04)	-1.87 (1.70)	1.01 [-3.59, 5.61], 0.656	0.17 [-0.61, 0.94]
Week 73	13	23.69 (4.79)	21.77 (5.72)	-0.94 (1.83)	9	18.67 (5.70)	17.89 (8.28)	-3.41 (2.24)	2.47 [-3.94, 8.88], 0.424	0.31 [-0.54, 1.17]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:20

TABLE 5.3.3.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Functional Well-being (Domain 2) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	19.13 (5.74)	NE (NE)	-1.23 (0.41)	91	18.52 (6.40)	NE (NE)	-0.52 (0.43)	-0.71 [-1.89, 0.47], 0.239	-0.17 [-0.45, 0.11]
Week 13	101	19.09 (5.71)	18.86 (5.26)	-0.21 (0.47)	90	18.60 (6.38)	18.91 (5.48)	0.07 (0.50)	-0.29 [-1.63, 1.05], 0.672	-0.06 [-0.34, 0.22]
Week 25	93	19.40 (5.53)	18.18 (6.11)	-1.01 (0.53)	90	18.52 (6.43)	18.51 (5.90)	-0.19 (0.55)	-0.82 [-2.34, 0.69], 0.284	-0.16 [-0.45, 0.13]
Week 37	93	19.41 (5.87)	18.09 (5.28)	-1.25 (0.46)	85	18.78 (6.47)	18.89 (5.53)	-0.17 (0.48)	-1.08 [-2.39, 0.23], 0.106	-0.24 [-0.54, 0.05]
Week 49	68	19.49 (5.92)	17.88 (5.56)	-1.46 (0.56)	70	18.76 (6.62)	18.26 (5.63)	-0.59 (0.57)	-0.87 [-2.44, 0.71], 0.278	-0.18 [-0.52, 0.15]
Week 61	48	19.27 (5.93)	16.94 (4.96)	-1.87 (0.53)	48	19.02 (6.76)	18.31 (5.30)	-0.83 (0.54)	-1.04 [-2.53, 0.45], 0.168	-0.28 [-0.68, 0.12]
Week 73	30	19.40 (5.66)	16.27 (5.65)	-2.49 (0.72)	26	17.54 (6.98)	18.96 (4.72)	-0.03 (0.77)	-2.46 [-4.55, -0.36], 0.022	-0.61 [-1.14, -0.07]
Week 85	14	19.07 (6.76)	17.64 (5.54)	-0.30 (1.03)	10	18.10 (3.67)	16.60 (5.60)	-1.92 (1.18)	1.62 [-1.54, 4.78], 0.307	0.40 [-0.42, 1.22]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:20

TABLE 5.3.3.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Functional Well-being (Domain 2) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	19.02 (7.33)	NE (NE)	0.29 (0.66)	49	19.84 (5.00)	NE (NE)	-0.16 (0.63)	0.45 [-1.38, 2.28], 0.623	0.10 [-0.30, 0.50]
Week 13	45	18.93 (7.39)	20.38 (6.45)	1.24 (0.67)	49	19.84 (5.00)	19.98 (5.34)	0.29 (0.64)	0.95 [-0.90, 2.79], 0.312	0.21 [-0.20, 0.61]
Week 25	43	19.40 (6.97)	19.65 (6.17)	0.17 (0.83)	45	19.76 (5.10)	18.73 (6.54)	-0.93 (0.81)	1.10 [-1.20, 3.40], 0.346	0.20 [-0.22, 0.62]
Week 37	45	19.20 (7.31)	19.93 (6.80)	0.58 (0.82)	45	19.91 (4.90)	19.49 (5.89)	-0.28 (0.81)	0.86 [-1.45, 3.16], 0.462	0.15 [-0.26, 0.57]
Week 49	34	19.32 (7.51)	20.56 (5.70)	0.65 (0.88)	36	19.50 (5.06)	19.69 (5.88)	-0.09 (0.86)	0.74 [-1.71, 3.20], 0.550	0.14 [-0.33, 0.61]
Week 61	23	20.09 (7.12)	19.17 (6.84)	-1.23 (1.06)	25	19.24 (5.09)	19.96 (4.29)	0.28 (1.01)	-1.51 [-4.45, 1.42], 0.306	-0.29 [-0.86, 0.28]
Week 73	9	16.11 (9.08)	19.22 (6.92)	0.36 (1.81)	10	20.10 (5.20)	19.80 (6.03)	-0.24 (1.64)	0.60 [-4.55, 5.75], 0.811	0.10 [-0.80, 1.00]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:21

TABLE 5.3.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) (Threshold of 3 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	56 (39.2%)	87 (60.8%)	15.54 (0.95)	16.59 [13.80; 24.74]	1.03 [0.69; 1.53]	0.8970	0.5913
Placebo + ADT	122	44 (36.1%)	78 (63.9%)	10.31 (0.46)	NE [11.30; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	25 (49.0%)	26 (51.0%)	9.53 (0.69)	11.07 [5.62; NE]	0.85 [0.50; 1.46]	0.5600	0.5913
Placebo + ADT	53	31 (58.5%)	22 (41.5%)	10.44 (0.77)	11.07 [8.28; 13.60]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	18.43 (1.67)	24.74 [11.53; 24.74]	0.35 [0.15; 0.82]	0.0118	0.0603
Placebo + ADT	25	13 (52.0%)	12 (48.0%)	7.63 (0.81)	8.31 [5.09; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	50 (44.6%)	62 (55.4%)	10.94 (0.61)	13.83 [8.31; NE]	1.18 [0.78; 1.80]	0.4363	0.0603
Placebo + ADT	99	41 (41.4%)	58 (58.6%)	10.40 (0.48)	13.83 [11.07; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	20 (40.8%)	29 (59.2%)	10.00 (0.73)	13.86 [8.31; NE]	0.97 [0.52; 1.81]	0.9194	0.0603
Placebo + ADT	51	21 (41.2%)	30 (58.8%)	11.65 (0.91)	16.79 [8.31; 16.79]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 3 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:21

TABLE 5.3.4.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	18.64 (3.97)	NE (NE)	0.22 (0.23)	112	18.37 (3.96)	NE (NE)	-0.21 (0.26)	0.43 [-0.25, 1.12], 0.213	0.16 [-0.09, 0.41]
Week 13	130	18.60 (3.96)	18.86 (4.06)	0.27 (0.28)	111	18.41 (3.94)	18.14 (3.99)	-0.33 (0.30)	0.60 [-0.20, 1.40], 0.140	0.19 [-0.06, 0.44]
Week 25	120	18.50 (4.01)	19.08 (4.12)	0.56 (0.30)	106	18.33 (3.94)	18.00 (4.59)	-0.39 (0.32)	0.95 [0.08, 1.82], 0.033	0.28 [0.02, 0.55]
Week 37	124	18.69 (3.95)	19.00 (3.80)	0.32 (0.29)	99	18.52 (4.03)	18.87 (4.32)	0.25 (0.32)	0.07 [-0.77, 0.91], 0.874	0.02 [-0.24, 0.29]
Week 49	95	18.57 (3.99)	18.95 (3.75)	0.30 (0.30)	81	18.56 (3.72)	18.65 (3.68)	0.09 (0.33)	0.22 [-0.66, 1.09], 0.627	0.07 [-0.22, 0.37]
Week 61	65	18.80 (3.78)	18.98 (4.12)	0.28 (0.33)	58	18.81 (3.67)	18.29 (3.75)	-0.36 (0.36)	0.64 [-0.32, 1.61], 0.190	0.23 [-0.12, 0.59]
Week 73	36	18.86 (3.91)	18.14 (4.51)	-0.21 (0.42)	31	17.81 (3.91)	18.23 (4.37)	0.22 (0.45)	-0.43 [-1.66, 0.80], 0.489	-0.17 [-0.65, 0.31]
Week 85	18	19.00 (3.73)	18.61 (4.15)	0.03 (0.55)	11	17.27 (3.66)	16.36 (5.18)	-0.96 (0.69)	0.99 [-0.80, 2.78], 0.270	0.40 [-0.35, 1.16]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:22

TABLE 5.3.4.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	19.09 (3.25)	NE (NE)	-0.81 (0.43)	50	19.42 (3.68)	NE (NE)	-0.22 (0.42)	-0.59 [-1.79, 0.61], 0.333	-0.19 [-0.59, 0.21]
Week 13	45	19.20 (3.19)	19.29 (3.78)	0.09 (0.42)	50	19.42 (3.68)	19.86 (3.28)	0.56 (0.41)	-0.46 [-1.63, 0.70], 0.432	-0.16 [-0.56, 0.24]
Week 25	44	18.98 (3.32)	18.68 (4.09)	-0.35 (0.52)	49	19.49 (3.69)	18.94 (3.92)	-0.45 (0.49)	0.10 [-1.33, 1.52], 0.892	0.03 [-0.38, 0.43]
Week 37	42	19.14 (2.99)	17.74 (4.36)	-1.16 (0.56)	47	19.34 (3.68)	19.28 (3.58)	-0.04 (0.54)	-1.13 [-2.67, 0.42], 0.151	-0.30 [-0.72, 0.12]
Week 49	32	18.97 (3.03)	18.28 (4.58)	-0.51 (0.59)	36	18.83 (3.79)	18.92 (3.80)	-0.12 (0.57)	-0.39 [-2.02, 1.24], 0.637	-0.11 [-0.59, 0.36]
Week 61	24	19.13 (3.23)	17.25 (4.20)	-1.44 (0.70)	25	18.52 (3.90)	18.16 (3.74)	-0.63 (0.68)	-0.81 [-2.77, 1.15], 0.411	-0.23 [-0.79, 0.33]
Week 73	16	19.31 (3.66)	16.88 (4.99)	-1.46 (1.01)	14	18.50 (3.06)	19.36 (3.43)	-0.63 (1.08)	-0.84 [-3.85, 2.17], 0.575	-0.19 [-0.91, 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:22

TABLE 5.3.4.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	19.34 (3.70)	NE (NE)	0.13 (0.48)	22	19.36 (4.33)	NE (NE)	-1.24 (0.62)	1.37 [-0.24, 2.98], 0.094	0.46 [-0.10, 1.02]
Week 13	29	19.34 (3.70)	20.10 (3.87)	0.77 (0.48)	22	19.36 (4.33)	18.36 (4.61)	-0.98 (0.56)	1.76 [0.27, 3.24], 0.021	0.65 [0.08, 1.21]
Week 25	28	19.36 (3.76)	19.93 (3.94)	0.58 (0.58)	20	19.30 (4.35)	18.25 (4.92)	-1.10 (0.68)	1.69 [-0.12, 3.49], 0.066	0.53 [-0.06, 1.11]
Week 37	28	19.29 (3.75)	18.96 (3.73)	-0.22 (0.61)	16	18.94 (4.58)	18.69 (5.30)	-0.75 (0.77)	0.53 [-1.44, 2.51], 0.590	0.16 [-0.45, 0.78]
Week 49	25	19.56 (3.29)	18.96 (4.38)	-0.66 (0.85)	11	17.91 (4.93)	16.82 (5.65)	-2.20 (1.30)	1.54 [-1.63, 4.71], 0.332	0.34 [-0.38, 1.05]
Week 61	18	20.22 (3.06)	20.61 (3.03)	0.68 (0.74)	10	17.70 (5.14)	17.30 (4.62)	-1.50 (0.94)	2.18 [-0.30, 4.66], 0.082	0.66 [-0.13, 1.45]
Week 73	13	21.00 (2.48)	19.77 (4.25)	-0.37 (1.10)	9	17.11 (5.09)	17.44 (5.39)	-0.87 (1.46)	0.50 [-3.45, 4.44], 0.795	0.10 [-0.75, 0.95]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:23

TABLE 5.3.4.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)					Placebo + ADT (n=99)					Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	18.77 (3.80)	NE (NE)	-0.24 (0.28)		91	18.15 (3.73)	NE (NE)	-0.29 (0.30)		0.05 [-0.77, 0.87], 0.909	0.02 [-0.27, 0.30]
Week 13	101	18.70 (3.80)	18.58 (4.03)	-0.05 (0.32)		90	18.21 (3.71)	18.31 (3.71)	-0.01 (0.34)		-0.04 [-0.96, 0.88], 0.932	-0.01 [-0.30, 0.27]
Week 25	93	18.55 (3.88)	18.84 (3.85)	0.33 (0.32)		90	18.10 (3.72)	17.84 (4.23)	-0.39 (0.34)		0.72 [-0.20, 1.64], 0.125	0.23 [-0.07, 0.52]
Week 37	93	18.77 (3.79)	18.54 (3.62)	-0.14 (0.34)		85	18.38 (3.73)	18.84 (3.71)	0.27 (0.35)		-0.40 [-1.36, 0.56], 0.408	-0.12 [-0.42, 0.17]
Week 49	68	18.32 (3.95)	18.44 (3.73)	0.08 (0.34)		70	18.49 (3.19)	18.76 (3.27)	0.12 (0.35)		-0.04 [-1.01, 0.92], 0.930	-0.01 [-0.35, 0.32]
Week 61	48	18.35 (3.66)	17.69 (3.62)	-0.41 (0.41)		48	18.73 (3.17)	17.98 (3.74)	-0.67 (0.41)		0.26 [-0.89, 1.40], 0.656	0.09 [-0.31, 0.49]
Week 73	30	18.33 (3.74)	16.93 (4.23)	-0.80 (0.54)		26	18.27 (3.29)	18.73 (3.92)	-0.28 (0.58)		-0.52 [-2.10, 1.06], 0.515	-0.17 [-0.70, 0.36]
Week 85	14	19.43 (2.47)	18.50 (2.79)	-0.72 (0.66)		10	17.60 (3.78)	17.50 (4.40)	-1.08 (0.75)		0.36 [-1.71, 2.43], 0.727	0.14 [-0.68, 0.95]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:23

TABLE 5.3.4.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Emotional Well-being (Domain 3) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	18.37 (3.86)	NE (NE)	0.34 (0.41)	49	19.39 (3.91)	NE (NE)	0.29 (0.40)	0.06 [-1.08, 1.19], 0.923	0.02 [-0.38, 0.42]
Week 13	45	18.49 (3.82)	19.11 (3.90)	0.46 (0.45)	49	19.39 (3.91)	19.47 (3.71)	0.25 (0.43)	0.21 [-1.02, 1.44], 0.736	0.07 [-0.34, 0.47]
Week 25	43	18.33 (3.80)	18.65 (4.71)	0.08 (0.60)	45	19.62 (3.86)	19.22 (4.44)	-0.14 (0.59)	0.22 [-1.47, 1.91], 0.798	0.05 [-0.36, 0.47]
Week 37	45	18.58 (3.63)	18.80 (4.81)	0.23 (0.53)	45	19.49 (4.05)	19.42 (4.35)	0.15 (0.53)	0.08 [-1.41, 1.57], 0.913	0.02 [-0.39, 0.44]
Week 49	34	18.71 (3.70)	19.32 (4.18)	0.67 (0.48)	36	19.17 (4.31)	19.28 (3.72)	0.44 (0.46)	0.23 [-1.09, 1.56], 0.727	0.08 [-0.39, 0.55]
Week 61	23	18.96 (3.82)	18.61 (5.48)	0.25 (0.67)	25	19.12 (4.12)	19.16 (3.26)	0.38 (0.65)	-0.13 [-1.99, 1.74], 0.892	-0.04 [-0.60, 0.53]
Week 73	9	18.33 (4.90)	17.56 (6.06)	0.36 (1.24)	10	18.20 (3.29)	19.20 (3.43)	0.64 (1.19)	-0.29 [-3.86, 3.29], 0.868	-0.07 [-0.97, 0.83]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:23

TABLE 5.3.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) (Threshold of 3 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	66 (46.2%)	77 (53.8%)	11.89 (0.67)	13.83 [5.78; NE]	1.08 [0.74; 1.57]	0.6876	0.0935
Placebo + ADT	122	50 (41.0%)	72 (59.0%)	8.15 (0.37)	NE [8.25; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	25 (49.0%)	26 (51.0%)	8.25 (0.59)	8.67 [5.59; NE]	0.59 [0.34; 1.01]	0.0523	0.0935
Placebo + ADT	53	34 (64.2%)	19 (35.8%)	5.80 (0.39)	5.62 [2.86; 8.31]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	13 (39.4%)	20 (60.6%)	8.75 (0.66)	NE [5.65; NE]	0.73 [0.31; 1.68]	0.4554	0.4288
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	6.59 (0.59)	8.54 [3.02; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	54 (48.2%)	58 (51.8%)	11.41 (0.76)	11.17 [5.75; 19.35]	1.09 [0.72; 1.64]	0.6741	0.4288
Placebo + ADT	99	43 (43.4%)	56 (56.6%)	8.05 (0.42)	11.37 [5.62; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	24 (49.0%)	25 (51.0%)	7.66 (0.56)	8.34 [5.55; NE]	0.71 [0.41; 1.24]	0.2284	0.4288
Placebo + ADT	51	31 (60.8%)	20 (39.2%)	5.85 (0.37)	5.55 [2.96; 8.31]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 3 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:24

TABLE 5.3.5.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)					Placebo + ADT (n=122)					Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	20.25 (5.57)	NE (NE)	0.26	(0.38)	112	19.92 (6.28)	NE (NE)	0.09	(0.43)	0.17 [-0.96, 1.30], 0.767	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 13	130	20.20 (5.56)	20.26 (5.00)	0.06	(0.39)	111	19.98 (6.27)	20.07 (5.26)	-0.04	(0.42)	0.10 [-1.04, 1.24], 0.860	0.02 [-0.23, 0.28]
Week 25	120	20.30 (5.41)	20.48 (5.13)	0.24	(0.46)	106	19.99 (6.39)	20.34 (5.98)	0.18	(0.50)	0.07 [-1.27, 1.40], 0.920	0.01 [-0.25, 0.27]
Week 37	124	20.24 (5.65)	20.48 (5.17)	0.17	(0.44)	99	20.09 (6.24)	20.28 (5.44)	0.00	(0.48)	0.17 [-1.11, 1.45], 0.796	0.03 [-0.23, 0.30]
Week 49	95	20.14 (5.88)	20.57 (5.60)	0.24	(0.49)	81	20.08 (6.40)	20.91 (5.07)	0.81	(0.53)	-0.57 [-2.00, 0.86], 0.431	-0.12 [-0.41, 0.18]
Week 61	65	20.08 (5.42)	20.45 (5.58)	0.66	(0.53)	58	20.34 (6.02)	19.87 (5.51)	0.26	(0.57)	0.40 [-1.13, 1.93], 0.607	0.09 [-0.26, 0.45]
Week 73	36	20.01 (4.99)	20.74 (4.92)	-0.07	(0.51)	31	20.69 (5.64)	20.69 (5.05)	0.46	(0.55)	-0.53 [-2.02, 0.95], 0.479	-0.17 [-0.65, 0.31]
Week 85	18	19.93 (6.88)	20.19 (7.12)	0.49	(1.31)	11	21.56 (3.63)	20.58 (5.29)	-1.07	(1.64)	1.56 [-2.71, 5.83], 0.462	0.27 [-0.49, 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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:25

TABLE 5.3.5.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	21.14 (6.19)	NE (NE)	-0.81 (0.62)	50	19.38 (5.96)	NE (NE)	-1.82 (0.61)	1.01 [-0.73, 2.75], 0.252	0.23 [-0.17, 0.63]
Week 13	45	21.07 (6.26)	20.60 (6.67)	-0.35 (0.74)	50	19.38 (5.96)	18.42 (6.80)	-1.16 (0.71)	0.81 [-1.25, 2.86], 0.437	0.16 [-0.25, 0.56]
Week 25	44	21.69 (5.47)	20.11 (6.17)	-1.13 (0.78)	49	19.51 (5.95)	18.55 (6.58)	-1.12 (0.74)	-0.01 [-2.16, 2.14], 0.994	0.00 [-0.41, 0.41]
Week 37	42	21.51 (6.17)	20.30 (6.85)	-0.89 (0.84)	47	19.20 (5.86)	17.57 (6.84)	-1.86 (0.79)	0.97 [-1.35, 3.28], 0.409	0.17 [-0.24, 0.59]
Week 49	32	21.41 (5.55)	19.78 (6.46)	-1.14 (0.89)	36	18.33 (5.99)	17.15 (6.58)	-1.30 (0.85)	0.16 [-2.32, 2.64], 0.897	0.03 [-0.45, 0.51]
Week 61	24	21.24 (6.23)	21.10 (4.89)	0.11 (0.86)	25	18.37 (6.98)	16.33 (7.90)	-2.42 (0.85)	2.54 [0.10, 4.98], 0.042	0.57 [0.00, 1.14]
Week 73	16	21.56 (5.17)	19.39 (6.28)	-1.46 (1.46)	14	18.08 (6.37)	15.50 (6.67)	-3.05 (1.56)	1.59 [-2.82, 6.01], 0.470	0.25 [-0.47, 0.97]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:25

TABLE 5.3.5.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	23.95 (3.38)	NE (NE)	0.82 (0.59)	22	21.66 (6.53)	NE (NE)	0.17 (0.72)	0.65 [-1.25, 2.55], 0.496	0.19 [-0.37, 0.74]
Week 13	29	23.95 (3.38)	23.98 (4.19)	0.54 (0.76)	22	21.66 (6.53)	21.64 (5.22)	-0.69 (0.87)	1.23 [-1.13, 3.59], 0.300	0.28 [-0.27, 0.84]
Week 25	28	24.17 (3.24)	23.64 (3.20)	0.35 (0.67)	20	21.95 (6.54)	23.47 (4.51)	0.81 (0.79)	-0.46 [-2.57, 1.65], 0.664	-0.12 [-0.70, 0.45]
Week 37	28	23.88 (3.42)	24.03 (3.99)	0.81 (0.80)	16	21.31 (6.73)	22.61 (4.74)	0.01 (1.01)	0.80 [-1.82, 3.42], 0.541	0.18 [-0.43, 0.80]
Week 49	25	23.87 (3.53)	24.20 (3.01)	1.06 (0.78)	11	19.61 (7.46)	22.11 (6.34)	-0.11 (1.10)	1.17 [-1.60, 3.94], 0.399	0.29 [-0.42, 1.01]
Week 61	18	23.81 (3.80)	24.81 (3.20)	1.60 (0.69)	10	21.57 (3.86)	23.05 (5.30)	1.12 (0.88)	0.47 [-1.81, 2.76], 0.677	0.16 [-0.62, 0.93]
Week 73	13	23.92 (3.33)	24.09 (3.01)	0.57 (0.65)	9	21.63 (4.09)	21.67 (4.78)	-0.12 (0.81)	0.69 [-1.47, 2.84], 0.523	0.26 [-0.59, 1.11]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:25

TABLE 5.3.5.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)					Placebo + ADT (n=99)					Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	20.68 (4.99)	NE (NE)	-0.91 (0.43)		91	20.21 (5.32)	NE (NE)	-0.11 (0.47)		-0.80 [-2.06, 0.47], 0.215	-0.18 [-0.46, 0.11]
Week 13	101	20.64 (4.99)	20.43 (4.64)	-0.13 (0.45)		90	20.29 (5.29)	20.42 (5.08)	0.02 (0.47)		-0.15 [-1.43, 1.13], 0.819	-0.03 [-0.32, 0.25]
Week 25	93	20.77 (4.64)	19.74 (5.58)	-0.84 (0.52)		90	20.24 (5.34)	20.22 (5.40)	-0.10 (0.54)		-0.74 [-2.23, 0.75], 0.327	-0.14 [-0.43, 0.15]
Week 37	93	20.80 (5.07)	19.99 (5.11)	-0.55 (0.47)		85	20.30 (5.32)	20.37 (4.86)	-0.04 (0.49)		-0.50 [-1.84, 0.83], 0.457	-0.11 [-0.40, 0.18]
Week 49	68	20.80 (5.00)	19.97 (5.57)	-0.60 (0.56)		70	20.23 (5.67)	20.76 (4.67)	0.54 (0.57)		-1.14 [-2.72, 0.44], 0.157	-0.24 [-0.57, 0.10]
Week 61	48	20.31 (5.65)	20.36 (4.38)	0.10 (0.56)		48	20.22 (6.26)	19.64 (5.63)	-0.52 (0.57)		0.62 [-0.97, 2.20], 0.442	0.15 [-0.25, 0.56]
Week 73	30	20.24 (4.80)	19.38 (5.21)	-1.52 (0.63)		26	19.74 (6.69)	20.35 (5.09)	0.49 (0.67)		-2.01 [-3.84, -0.19], 0.031	-0.57 [-1.11, -0.03]
Week 85	14	18.60 (7.00)	18.25 (7.38)	-2.82 (1.66)		10	20.55 (3.87)	17.80 (5.28)	-1.18 (1.86)		-1.64 [-6.78, 3.49], 0.516	-0.25 [-1.07, 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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:25

TABLE 5.3.5.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Social/Family Well-being (Domain 4) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	17.86 (7.16)	NE (NE)	0.25 (0.81)	49	18.05 (7.14)	NE (NE)	-1.75 (0.78)	2.00 [-0.24, 4.25], 0.079	0.36 [-0.05, 0.76]
Week 13	45	17.66 (7.11)	17.81 (6.52)	0.02 (0.75)	49	18.05 (7.14)	17.03 (6.55)	-0.99 (0.72)	1.01 [-1.07, 3.09], 0.337	0.20 [-0.21, 0.60]
Week 25	43	18.18 (6.82)	19.64 (5.51)	1.43 (0.87)	45	18.10 (7.38)	17.24 (7.35)	-0.83 (0.85)	2.27 [-0.15, 4.68], 0.066	0.39 [-0.03, 0.81]
Week 37	45	18.01 (7.16)	19.10 (6.61)	1.08 (0.90)	45	18.33 (7.09)	16.44 (7.27)	-1.79 (0.90)	2.87 [0.34, 5.40], 0.027	0.47 [0.05, 0.88]
Week 49	34	17.28 (7.00)	18.37 (6.63)	0.34 (1.00)	36	18.18 (7.05)	17.08 (6.83)	-0.66 (0.97)	1.00 [-1.78, 3.78], 0.475	0.17 [-0.30, 0.64]
Week 61	23	17.88 (5.61)	17.89 (6.68)	1.08 (1.18)	25	18.11 (7.12)	15.50 (7.13)	-1.59 (1.14)	2.68 [-0.61, 5.97], 0.108	0.45 [-0.12, 1.03]
Week 73	9	16.37 (4.88)	18.02 (6.14)	-2.45 (2.31)	10	18.68 (5.30)	13.42 (6.23)	-4.64 (2.17)	2.20 [-4.49, 8.88], 0.500	0.28 [-0.62, 1.19]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:26

TABLE 5.3.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-P Additional Concerns (Domain 5) (Threshold of 3 Points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	92 (64.3%)	51 (35.7%)	9.50 (0.72)	5.62 [5.49; 8.31]	1.32 [0.95; 1.84]	0.0945	0.2093
Placebo + ADT	122	63 (51.6%)	59 (48.4%)	10.65 (0.74)	11.10 [5.59; 13.83]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	35 (68.6%)	16 (31.4%)	7.04 (0.68)	5.59 [3.06; 8.31]	2.15 [1.25; 3.69]	0.0046	0.2093
Placebo + ADT	53	27 (50.9%)	26 (49.1%)	10.63 (0.90)	11.07 [5.72; 16.79]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	26 (78.8%)	7 (21.2%)	5.47 (0.65)	2.96 [2.79; 8.18]	1.82 [0.90; 3.68]	0.0933	0.1223
Placebo + ADT	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	10.68 (1.90)	3.02 [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	68 (60.7%)	44 (39.3%)	10.13 (0.85)	5.65 [5.52; 11.07]	1.12 [0.78; 1.62]	0.5296	0.1223
Placebo + ADT	99	55 (55.6%)	44 (44.4%)	9.54 (0.68)	8.44 [5.55; 13.83]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	33 (67.3%)	16 (32.7%)	7.61 (0.75)	5.55 [2.86; 11.07]	2.21 [1.26; 3.87]	0.0045	0.1223
Placebo + ADT	51	23 (45.1%)	28 (54.9%)	11.50 (0.87)	11.10 [8.31; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 3 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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:26

TABLE 5.3.6.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Additional Concerns (Domain 5) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	34.65 (6.73)	NE (NE)	-1.01 (0.41)	112	33.00 (6.03)	NE (NE)	0.05 (0.45)	-1.06 [-2.25, 0.14], 0.084	-0.22 [-0.47, 0.03]
Week 13	130	34.58 (6.70)	33.18 (6.80)	-1.22 (0.45)	111	33.03 (6.05)	33.05 (6.65)	-0.22 (0.48)	-0.99 [-2.30, 0.31], 0.134	-0.19 [-0.45, 0.06]
Week 25	120	34.88 (6.70)	33.75 (6.50)	-0.72 (0.47)	106	32.97 (6.05)	33.37 (7.22)	0.16 (0.50)	-0.89 [-2.25, 0.47], 0.198	-0.17 [-0.43, 0.09]
Week 37	124	34.85 (6.64)	33.68 (6.19)	-0.91 (0.44)	99	33.65 (5.65)	34.07 (6.01)	0.01 (0.49)	-0.92 [-2.22, 0.37], 0.161	-0.19 [-0.45, 0.08]
Week 49	95	34.32 (6.88)	33.80 (6.53)	-0.58 (0.48)	81	33.22 (5.75)	33.80 (5.82)	0.02 (0.52)	-0.60 [-2.00, 0.80], 0.401	-0.13 [-0.42, 0.17]
Week 61	65	34.26 (7.14)	33.23 (6.91)	-1.13 (0.57)	58	32.86 (5.35)	33.26 (6.36)	-0.30 (0.61)	-0.83 [-2.48, 0.82], 0.321	-0.18 [-0.53, 0.18]
Week 73	36	33.86 (7.08)	33.42 (6.76)	-1.60 (0.73)	31	32.48 (5.61)	32.94 (7.23)	0.08 (0.79)	-1.68 [-3.82, 0.46], 0.124	-0.37 [-0.86, 0.11]
Week 85	18	33.11 (9.02)	33.61 (8.44)	-0.89 (0.94)	11	32.64 (6.14)	32.82 (5.47)	0.59 (1.18)	-1.48 [-4.51, 1.56], 0.332	-0.35 [-1.11, 0.40]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:27

TABLE 5.3.6.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Additional Concerns (Domain 5) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	34.23 (5.30)	NE (NE)	-1.47 (0.75)	50	31.74 (5.97)	NE (NE)	-0.43 (0.73)	-1.04 [-3.17, 1.08], 0.331	-0.19 [-0.59, 0.21]
Week 13	45	34.11 (5.38)	33.62 (5.47)	-0.03 (0.77)	50	31.74 (5.97)	32.08 (6.50)	-0.22 (0.74)	0.19 [-1.94, 2.33], 0.857	0.04 [-0.37, 0.44]
Week 25	44	34.57 (5.21)	32.34 (6.12)	-1.26 (0.84)	49	31.82 (6.01)	32.22 (6.32)	-0.23 (0.80)	-1.04 [-3.38, 1.31], 0.382	-0.18 [-0.59, 0.23]
Week 37	42	34.67 (4.65)	32.17 (6.65)	-1.51 (0.85)	47	31.62 (6.01)	33.26 (5.51)	0.80 (0.81)	-2.30 [-4.66, 0.06], 0.056	-0.40 [-0.82, 0.02]
Week 49	32	34.63 (5.10)	31.28 (6.65)	-1.63 (1.07)	36	31.47 (5.53)	30.67 (7.65)	-1.34 (1.02)	-0.29 [-3.28, 2.70], 0.846	-0.05 [-0.52, 0.43]
Week 61	24	34.71 (5.65)	31.29 (5.73)	-1.80 (1.11)	25	30.88 (5.34)	31.48 (6.99)	-0.58 (1.09)	-1.22 [-4.41, 1.96], 0.445	-0.21 [-0.77, 0.35]
Week 73	16	35.38 (5.26)	30.75 (5.97)	-2.60 (1.67)	14	31.07 (5.41)	33.36 (6.50)	-1.00 (1.74)	-1.60 [-6.70, 3.50], 0.526	-0.22 [-0.94, 0.50]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:27

TABLE 5.3.6.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Additional Concerns (Domain 5) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	36.21 (5.35)	NE (NE)	-2.78 (0.97)	22	31.27 (7.45)	NE (NE)	0.21 (1.19)	-2.99 [-6.18, 0.20], 0.066	-0.51 [-1.07, 0.05]
Week 13	29	36.21 (5.35)	33.97 (6.91)	-1.94 (1.06)	22	31.27 (7.45)	30.09 (8.52)	-1.69 (1.25)	-0.26 [-3.65, 3.14], 0.880	-0.04 [-0.60, 0.51]
Week 25	28	36.39 (5.36)	34.07 (6.55)	-1.84 (1.11)	20	31.50 (7.79)	33.20 (8.96)	1.01 (1.32)	-2.84 [-6.41, 0.72], 0.116	-0.45 [-1.03, 0.13]
Week 37	28	36.07 (5.40)	31.93 (6.76)	-3.84 (0.97)	16	32.19 (7.08)	34.38 (6.66)	1.06 (1.25)	-4.91 [-8.17, -1.64], 0.004	-0.91 [-1.55, -0.26]
Week 49	25	36.56 (5.67)	32.92 (7.40)	-3.78 (1.32)	11	30.91 (7.52)	31.82 (10.62)	0.17 (1.87)	-3.95 [-8.74, 0.84], 0.104	-0.57 [-1.29, 0.15]
Week 61	18	35.56 (5.54)	35.28 (5.51)	-1.68 (1.16)	10	31.10 (7.89)	32.40 (9.09)	0.95 (1.59)	-2.63 [-6.77, 1.51], 0.203	-0.48 [-1.26, 0.31]
Week 73	13	36.62 (4.11)	35.62 (5.58)	-3.63 (1.88)	9	31.00 (8.37)	32.00 (10.17)	-0.27 (2.27)	-3.36 [-9.62, 2.90], 0.282	-0.44 [-1.30, 0.42]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:27

TABLE 5.3.6.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Additional Concerns (Domain 5) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	34.45 (5.86)	NE (NE)	-1.00 (0.45)	91	32.63 (5.12)	NE (NE)	-0.38 (0.48)	-0.62 [-1.93, 0.69], 0.350	-0.13 [-0.42, 0.15]
Week 13	101	34.34 (5.83)	33.40 (5.75)	-0.74 (0.47)	90	32.66 (5.14)	32.66 (5.93)	-0.31 (0.50)	-0.43 [-1.78, 0.92], 0.531	-0.09 [-0.37, 0.19]
Week 25	93	34.54 (6.02)	33.61 (6.10)	-0.49 (0.54)	90	32.60 (5.14)	32.68 (6.52)	-0.24 (0.56)	-0.24 [-1.78, 1.30], 0.756	-0.05 [-0.34, 0.24]
Week 37	93	34.78 (5.68)	33.60 (6.13)	-0.86 (0.51)	85	32.96 (4.98)	33.78 (5.33)	0.23 (0.54)	-1.10 [-2.58, 0.38], 0.145	-0.22 [-0.51, 0.08]
Week 49	68	34.07 (6.33)	33.25 (6.19)	-0.58 (0.57)	70	32.53 (5.16)	32.77 (5.73)	-0.55 (0.59)	-0.03 [-1.66, 1.59], 0.970	-0.01 [-0.34, 0.33]
Week 61	48	34.04 (6.75)	32.23 (6.27)	-1.45 (0.67)	48	32.44 (4.50)	32.35 (6.38)	-1.22 (0.68)	-0.23 [-2.13, 1.68], 0.814	-0.05 [-0.45, 0.35]
Week 73	30	34.47 (5.84)	32.30 (5.10)	-1.73 (0.82)	26	32.54 (4.87)	32.85 (6.05)	-0.48 (0.87)	-1.25 [-3.63, 1.14], 0.303	-0.27 [-0.80, 0.26]
Week 85	14	34.71 (8.00)	33.79 (5.78)	-1.16 (1.09)	10	34.00 (5.27)	33.30 (3.65)	-0.08 (1.28)	-1.08 [-4.51, 2.35], 0.525	-0.25 [-1.06, 0.57]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:28

TABLE 5.3.6.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-P Additional Concerns (Domain 5) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	33.70 (7.84)	NE (NE)	-1.10 (0.70)	49	33.18 (6.85)	NE (NE)	0.54 (0.68)	-1.64 [-3.59, 0.32], 0.098	-0.33 [-0.74, 0.07]
Week 13	45	33.60 (7.90)	32.64 (7.70)	-0.90 (0.83)	49	33.18 (6.85)	34.12 (6.57)	0.85 (0.80)	-1.74 [-4.04, 0.55], 0.135	-0.30 [-0.71, 0.10]
Week 25	43	34.30 (7.43)	32.40 (7.00)	-1.31 (0.79)	45	33.11 (6.86)	33.58 (6.92)	0.39 (0.77)	-1.70 [-3.89, 0.49], 0.126	-0.32 [-0.74, 0.10]
Week 37	45	34.07 (7.51)	33.51 (6.49)	-0.11 (0.78)	45	33.33 (6.86)	33.67 (6.56)	0.33 (0.78)	-0.44 [-2.63, 1.75], 0.690	-0.08 [-0.50, 0.33]
Week 49	34	33.44 (7.06)	33.18 (7.06)	-0.19 (0.87)	36	33.53 (6.16)	33.28 (6.73)	0.02 (0.85)	-0.20 [-2.62, 2.21], 0.866	-0.04 [-0.51, 0.43]
Week 61	23	34.17 (7.72)	31.70 (7.84)	-1.71 (1.03)	25	32.40 (5.98)	33.56 (5.97)	0.86 (1.00)	-2.57 [-5.47, 0.32], 0.080	-0.50 [-1.07, 0.08]
Week 73	9	30.56 (10.06)	29.22 (10.39)	-2.39 (2.26)	10	31.70 (4.40)	34.60 (6.15)	0.77 (2.09)	-3.16 [-9.50, 3.19], 0.308	-0.43 [-1.34, 0.48]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:28

TABLE 5.3.7.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – FACT-G (Domains 1-4) (Time to deterioriation: Deterioration was defined using a threshold of 7 points.) (Months) - mITT (Low Volume)

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	143	71 (49.7%)	72 (50.3%)	12.38 (0.78)	11.07 [8.28; 19.12]	1.02 [0.71; 1.45]	0.9333	0.9832
Placebo + ADT	122	57 (46.7%)	65 (53.3%)	8.97 (0.47)	11.07 [5.72; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	31 (60.8%)	20 (39.2%)	8.22 (0.71)	8.31 [5.55; 11.99]	1.01 [0.60; 1.68]	0.9790	0.9832
Placebo + ADT	53	33 (62.3%)	20 (37.7%)	8.26 (0.69)	8.28 [5.52; 11.07]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	18 (54.5%)	15 (45.5%)	12.06 (1.64)	8.48 [5.55; 21.98]	1.10 [0.51; 2.37]	0.8020	0.5427
Placebo + ADT	25	11 (44.0%)	14 (56.0%)	7.40 (0.92)	11.10 [2.83; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	61 (54.5%)	51 (45.5%)	10.30 (0.73)	8.34 [5.55; 13.86]	1.10 [0.75; 1.61]	0.6290	0.5427
Placebo + ADT	99	51 (51.5%)	48 (48.5%)	9.08 (0.53)	11.07 [5.55; 14.03]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	23 (46.9%)	26 (53.1%)	9.75 (0.71)	13.77 [5.62; NE]	0.73 [0.41; 1.30]	0.2849	0.5427
Placebo + ADT	51	28 (54.9%)	23 (45.1%)	6.40 (0.37)	8.25 [5.55; NE]			

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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; FACT-P = functional assessment of cancer therapy - prostate; SE = standard error; NE=not estimated.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:29

TABLE 5.3.7.2.2.1: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-G (Domains 1-4) - Age Group (Years): < 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	131	82.37 (14.85)	NE (NE)	-1.06 (0.94)	112	81.34 (14.96)	NE (NE)	-0.46 (1.06)	-0.60 [-3.40, 2.19], 0.670	-0.05 [-0.31, 0.20]
Week 13	130	82.18 (14.76)	82.05 (13.29)	-0.12 (0.91)	111	81.54 (14.88)	81.65 (13.75)	-0.15 (0.99)	0.03 [-2.62, 2.69], 0.980	0.00 [-0.25, 0.26]
Week 25	120	82.27 (14.77)	82.11 (14.73)	-0.11 (1.07)	106	81.21 (15.24)	81.17 (15.64)	-0.40 (1.15)	0.29 [-2.80, 3.38], 0.852	0.02 [-0.24, 0.29]
Week 37	124	82.59 (14.98)	82.11 (14.22)	-0.63 (1.03)	99	82.42 (14.73)	82.93 (14.50)	-0.09 (1.13)	-0.54 [-3.55, 2.47], 0.722	-0.05 [-0.31, 0.22]
Week 49	95	82.13 (15.82)	81.99 (13.57)	-0.95 (1.07)	81	82.42 (14.86)	82.81 (14.87)	0.43 (1.17)	-1.38 [-4.50, 1.74], 0.385	-0.13 [-0.43, 0.17]
Week 61	65	82.11 (15.24)	81.36 (15.93)	-0.95 (1.23)	58	82.98 (14.44)	81.44 (14.41)	-0.43 (1.32)	-0.52 [-4.08, 3.05], 0.775	-0.05 [-0.41, 0.30]
Week 73	36	81.88 (15.72)	80.91 (15.08)	-2.58 (1.33)	31	80.89 (13.96)	81.08 (15.63)	0.29 (1.44)	-2.87 [-6.75, 1.00], 0.144	-0.35 [-0.84, 0.13]
Week 85	18	81.37 (17.73)	80.25 (18.77)	-2.10 (2.74)	11	79.74 (14.50)	77.67 (18.72)	-2.86 (3.45)	0.76 [-8.20, 9.71], 0.865	0.06 [-0.69, 0.81]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:29

TABLE 5.3.7.2.2.2: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-G (Domains 1-4) - Age Group (Years): >= 75 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	85.18 (13.16)	NE (NE)	-6.49 (1.47)	50	82.44 (13.43)	NE (NE)	-4.78 (1.45)	-1.71 [-5.88, 2.46], 0.417	-0.16 [-0.56, 0.24]
Week 13	45	85.29 (13.38)	83.51 (12.97)	-1.34 (1.49)	50	82.44 (13.43)	80.76 (12.78)	-2.25 (1.43)	0.91 [-3.20, 5.02], 0.661	0.09 [-0.31, 0.49]
Week 25	44	86.31 (12.31)	80.47 (12.74)	-5.20 (1.75)	49	82.88 (13.21)	79.53 (15.49)	-3.71 (1.67)	-1.49 [-6.31, 3.33], 0.541	-0.12 [-0.53, 0.28]
Week 37	42	86.35 (11.62)	77.96 (14.20)	-7.35 (1.72)	47	82.34 (13.15)	79.23 (13.76)	-3.70 (1.64)	-3.65 [-8.40, 1.09], 0.130	-0.32 [-0.74, 0.10]
Week 49	32	87.16 (10.59)	78.53 (14.04)	-6.50 (2.21)	36	80.22 (12.55)	77.87 (14.28)	-3.90 (2.11)	-2.60 [-8.77, 3.57], 0.405	-0.20 [-0.68, 0.28]
Week 61	24	86.91 (11.65)	77.14 (10.86)	-7.36 (2.06)	25	79.77 (13.84)	73.65 (13.75)	-8.24 (2.03)	0.88 [-5.01, 6.78], 0.766	0.08 [-0.48, 0.64]
Week 73	16	87.88 (10.97)	72.20 (17.67)	-11.16 (3.67)	14	78.44 (12.60)	78.64 (13.01)	-6.86 (3.98)	-4.30 [-15.71, 7.10], 0.448	-0.26 [-0.98, 0.46]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:30

TABLE 5.3.7.2.2.3: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-G (Domains 1-4) - Geographic Region: North America - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	29	90.06 (11.57)	NE (NE)	-1.95 (2.18)	22	82.39 (16.83)	NE (NE)	-3.14 (2.64)	1.19 [-5.87, 8.24], 0.736	0.09 [-0.46, 0.65]
Week 13	29	90.06 (11.57)	88.80 (11.73)	-0.24 (2.04)	22	82.39 (16.83)	79.60 (16.66)	-4.52 (2.38)	4.27 [-2.14, 10.68], 0.186	0.36 [-0.19, 0.92]
Week 25	28	90.27 (11.72)	87.53 (12.74)	-1.70 (2.21)	20	82.90 (16.80)	84.02 (18.60)	-0.17 (2.61)	-1.53 [-8.52, 5.47], 0.663	-0.12 [-0.70, 0.45]
Week 37	28	89.60 (11.50)	86.24 (12.85)	-3.14 (2.37)	16	82.81 (16.38)	84.11 (19.78)	-1.73 (2.88)	-1.42 [-9.03, 6.19], 0.710	-0.11 [-0.73, 0.50]
Week 49	25	91.51 (10.52)	86.44 (10.67)	-4.15 (2.50)	11	77.52 (16.53)	81.65 (22.36)	-2.25 (3.54)	-1.89 [-10.94, 7.15], 0.675	-0.15 [-0.86, 0.56]
Week 61	18	91.65 (12.01)	90.31 (11.96)	-0.94 (2.94)	10	80.27 (14.53)	79.35 (19.13)	-4.63 (3.62)	3.69 [-6.03, 13.40], 0.445	0.28 [-0.49, 1.06]
Week 73	13	94.15 (10.41)	89.40 (11.34)	-1.51 (3.07)	9	79.52 (15.21)	80.22 (19.49)	-5.52 (3.82)	4.01 [-6.67, 14.70], 0.442	0.31 [-0.55, 1.16]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:30

TABLE 5.3.7.2.2.4: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-G (Domains 1-4) - Geographic Region: European Union - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	83.02 (13.11)	NE (NE)	-3.62 (1.08)	91	80.92 (13.85)	NE (NE)	-1.79 (1.17)	-1.83 [-4.97, 1.32], 0.252	-0.16 [-0.45, 0.12]
Week 13	101	82.86 (13.02)	81.32 (12.48)	-1.33 (1.04)	90	81.16 (13.73)	81.50 (12.71)	-0.16 (1.11)	-1.17 [-4.17, 1.83], 0.444	-0.11 [-0.39, 0.17]
Week 25	93	82.98 (12.90)	80.18 (13.92)	-2.41 (1.21)	90	80.85 (13.91)	80.12 (14.65)	-1.17 (1.26)	-1.23 [-4.69, 2.22], 0.483	-0.10 [-0.39, 0.19]
Week 37	93	83.55 (13.31)	79.56 (13.10)	-3.58 (1.14)	85	81.83 (13.64)	82.08 (13.23)	-0.36 (1.20)	-3.22 [-6.49, 0.06], 0.054	-0.29 [-0.58, 0.01]
Week 49	68	82.68 (13.86)	78.85 (13.10)	-3.80 (1.30)	70	81.89 (13.48)	81.53 (13.50)	-0.48 (1.31)	-3.32 [-6.96, 0.32], 0.074	-0.30 [-0.64, 0.03]
Week 61	48	81.85 (13.71)	77.24 (11.89)	-4.05 (1.37)	48	82.28 (14.15)	79.29 (14.77)	-3.12 (1.40)	-0.93 [-4.81, 2.94], 0.634	-0.10 [-0.50, 0.30]
Week 73	30	82.31 (11.89)	73.98 (14.37)	-7.97 (1.90)	26	79.35 (14.36)	81.12 (14.64)	-0.38 (2.03)	-7.59 [-13.12, -2.05], 0.008	-0.71 [-1.25, -0.17]
Week 85	14	81.02 (14.59)	77.46 (16.24)	-2.21 (3.55)	10	80.25 (12.16)	75.20 (16.00)	-6.88 (4.25)	4.67 [-6.68, 16.01], 0.406	0.32 [-0.49, 1.14]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:30

TABLE 5.3.7.2.2.5: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in FACT-G (Domains 1-4) - Geographic Region: Rest of the World - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	78.93 (17.27)	NE (NE)	0.34 (1.54)	49	82.79 (14.72)	NE (NE)	-1.96 (1.48)	2.30 [-1.98, 6.58], 0.287	0.21 [-0.19, 0.62]
Week 13	45	78.71 (17.40)	80.79 (14.61)	1.26 (1.43)	49	82.79 (14.72)	81.95 (13.34)	-0.20 (1.37)	1.46 [-2.47, 5.40], 0.462	0.15 [-0.26, 0.55]
Week 25	43	79.64 (16.92)	81.09 (15.04)	0.74 (1.83)	45	82.99 (15.14)	80.22 (16.07)	-2.13 (1.80)	2.87 [-2.25, 7.98], 0.269	0.23 [-0.19, 0.65]
Week 37	45	79.75 (16.53)	80.93 (16.83)	0.93 (1.76)	45	83.30 (14.69)	80.26 (14.28)	-2.22 (1.75)	3.15 [-1.81, 8.11], 0.210	0.26 [-0.15, 0.68]
Week 49	34	78.87 (17.15)	81.75 (15.98)	1.39 (1.99)	36	82.76 (14.91)	80.72 (14.97)	-0.86 (1.94)	2.25 [-3.31, 7.81], 0.423	0.19 [-0.28, 0.66]
Week 61	23	80.19 (15.84)	78.54 (18.90)	-1.82 (2.36)	25	82.19 (14.88)	78.62 (12.72)	-1.96 (2.27)	0.15 [-6.42, 6.72], 0.964	0.01 [-0.55, 0.58]
Week 73	9	73.37 (19.42)	76.24 (21.67)	-0.48 (4.27)	10	82.68 (9.87)	78.32 (11.18)	-4.40 (3.84)	3.92 [-8.10, 15.95], 0.507	0.28 [-0.62, 1.19]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADFACTP. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:30

Anhang 4-X: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 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 (Low Volume)

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	148	92 (62.2%)	56 (37.8%)	20.05 (1.75)	11.10 [5.68; 16.62]	0.99 [0.74; 1.34]	0.9654	0.9224
Conventional NSAA + ADT	148	87 (58.8%)	61 (41.2%)	17.20 (1.45)	11.07 [5.59; 14.06]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	32 (68.1%)	15 (31.9%)	16.35 (2.16)	11.22 [5.55; 22.08]	0.99 [0.58; 1.68]	0.9607	0.9224
Conventional NSAA + ADT	47	25 (53.2%)	22 (46.8%)	11.77 (1.45)	10.81 [5.29; 22.28]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	14.57 (2.73)	8.08 [2.86; 13.86]	0.88 [0.52; 1.50]	0.6429	0.8591
Conventional NSAA + ADT	50	35 (70.0%)	15 (30.0%)	13.25 (1.94)	10.91 [4.01; 14.06]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	20 (69.0%)	9 (31.0%)	15.23 (3.33)	5.55 [1.18; 16.69]	1.18 [0.59; 2.36]	0.6320	0.8591
Conventional NSAA + ADT	24	14 (58.3%)	10 (41.7%)	9.98 (1.78)	8.31 [1.02; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	81 (62.3%)	49 (37.7%)	21.27 (1.82)	14.06 [8.34; 22.08]	1.04 [0.75; 1.46]	0.7970	0.8591
Conventional NSAA + ADT	121	63 (52.1%)	58 (47.9%)	18.82 (1.71)	11.07 [5.59; 24.97]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:27

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	78.44 (17.60)	NE (NE)	-5.83 (0.99)	130	80.32 (17.49)	NE (NE)	-4.65 (1.03)	-1.18 [-4.00, 1.64], 0.412	-0.10 [-0.34, 0.14]
Day 29	125	78.80 (17.37)	75.60 (19.78)	-3.90 (1.35)	121	80.79 (17.41)	78.24 (18.30)	-2.41 (1.36)	-1.49 [-5.25, 2.27], 0.437	-0.10 [-0.35, 0.15]
Week 12	124	78.09 (17.64)	75.20 (17.95)	-3.68 (1.36)	123	80.28 (17.80)	76.02 (17.74)	-4.22 (1.36)	0.54 [-3.22, 4.30], 0.777	0.04 [-0.21, 0.29]
Week 24	118	78.89 (16.63)	73.66 (20.84)	-6.35 (1.37)	124	79.97 (17.71)	76.55 (17.08)	-3.93 (1.35)	-2.41 [-6.20, 1.37], 0.211	-0.16 [-0.41, 0.09]
Week 36	116	79.99 (16.01)	75.72 (18.14)	-5.14 (1.38)	117	79.63 (17.76)	74.72 (20.26)	-5.54 (1.38)	0.40 [-3.43, 4.23], 0.836	0.03 [-0.23, 0.28]
Week 48	108	80.28 (16.02)	75.62 (18.40)	-6.11 (1.41)	111	80.41 (17.21)	77.03 (16.56)	-3.72 (1.40)	-2.38 [-6.29, 1.53], 0.232	-0.16 [-0.43, 0.10]
Week 60	110	79.92 (16.21)	75.91 (18.04)	-5.02 (1.41)	102	80.18 (17.74)	75.49 (19.30)	-5.00 (1.44)	-0.02 [-3.97, 3.93], 0.993	0.00 [-0.27, 0.27]
Week 72	109	81.04 (15.25)	76.76 (17.24)	-5.22 (1.41)	93	80.38 (18.25)	75.81 (18.64)	-4.58 (1.49)	-0.63 [-4.65, 3.39], 0.758	-0.04 [-0.32, 0.23]
Week 84	107	81.35 (15.13)	78.12 (16.41)	-4.36 (1.42)	85	80.43 (18.34)	75.69 (17.64)	-5.77 (1.53)	1.41 [-2.69, 5.51], 0.499	0.10 [-0.19, 0.38]
Week 96	99	81.17 (15.87)	76.26 (16.38)	-5.90 (1.45)	76	80.70 (16.68)	76.75 (16.29)	-5.48 (1.59)	-0.42 [-4.65, 3.81], 0.845	-0.03 [-0.33, 0.27]
Week 108	82	81.10 (16.15)	75.51 (17.73)	-6.01 (1.55)	63	81.08 (17.72)	75.00 (15.84)	-6.90 (1.70)	0.89 [-3.63, 5.40], 0.700	0.06 [-0.26, 0.39]
Week 120	75	80.59 (16.58)	74.33 (20.68)	-7.61 (1.59)	57	81.03 (17.30)	76.17 (14.98)	-5.16 (1.77)	-2.44 [-7.11, 2.23], 0.305	-0.18 [-0.52, 0.17]
Week 132	66	79.80 (17.54)	75.88 (17.67)	-5.42 (1.67)	47	80.14 (17.94)	73.76 (18.95)	-6.55 (1.90)	1.12 [-3.84, 6.09], 0.658	0.08 [-0.29, 0.46]
Week 144	51	77.29 (17.72)	74.02 (16.97)	-5.38 (1.85)	42	81.75 (16.18)	73.61 (21.30)	-7.71 (1.99)	2.33 [-3.01, 7.67], 0.392	0.18 [-0.23, 0.59]
Week 156	46	80.50 (15.47)	78.26 (16.71)	-3.61 (1.91)	34	81.62 (19.97)	77.45 (18.86)	-5.29 (2.17)	1.69 [-3.98, 7.35], 0.560	0.13 [-0.31, 0.57]
Week 168	50	80.00 (16.75)	75.67 (17.80)	-6.29 (1.85)	33	82.07 (14.60)	76.26 (18.53)	-5.46 (2.20)	-0.84 [-6.47, 4.80], 0.771	-0.06 [-0.50, 0.38]
Week 180	40	81.67 (16.36)	73.75 (20.81)	-9.43 (2.03)	20	84.58 (10.91)	82.08 (16.06)	-3.06 (2.75)	-6.37 [-13.04, 0.30], 0.061	-0.51 [-1.05, 0.04]
Week 192	24	83.33 (15.93)	76.74 (20.26)	-7.93 (2.53)	14	81.55 (16.40)	80.36 (15.88)	-2.57 (3.20)	-5.36 [-13.32, 2.61], 0.187	-0.43 [-1.10, 0.23]
Week 204	17	81.94 (15.46)	78.43 (18.65)	-7.54 (2.94)	11	84.09 (8.70)	80.30 (13.06)	-0.35 (3.62)	-7.20 [-16.24, 1.84], 0.118	-0.59 [-1.36, 0.19]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:28

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	73.02 (18.30)	NE (NE) -5.17 (2.20)	40	72.29 (20.88)	NE (NE) -1.21 (2.44)	-3.95 [-10.50, 2.59], 0.234	-0.26 [-0.69, 0.18]
Day 29	40	73.12 (18.54)	76.67 3.91 (2.83) (14.76)	36	72.81 (21.28)	74.77 1.92 (2.95) (18.84)	1.98 [-6.08, 10.04], 0.628	0.11 [-0.34, 0.56]
Week 12	40	73.33 (18.61)	70.63 -2.76 (17.40) (2.83)	38	71.71 (20.92)	71.49 -0.36 (18.95) (2.91)	-2.40 [-10.41, 5.60], 0.555	-0.13 [-0.58, 0.31]
Week 24	41	72.76 (18.45)	71.95 -1.09 (17.65) (2.82)	37	72.59 (21.30)	69.37 -3.14 (20.79) (2.93)	2.05 [-5.96, 10.06], 0.615	0.11 [-0.33, 0.56]
Week 36	42	73.02 (18.30)	70.63 -2.26 (23.59) (2.80)	31	73.39 (20.80)	70.70 -2.34 (22.66) (3.09)	0.08 [-8.13, 8.29], 0.984	0.00 [-0.46, 0.47]
Week 48	38	72.37 (18.89)	69.30 -4.09 (19.96) (2.87)	26	74.69 (17.67)	63.14 -9.12 (19.60) (3.26)	5.02 [-3.53, 13.58], 0.249	0.29 [-0.21, 0.79]
Week 60	36	73.61 (16.37)	70.14 -4.05 (17.86) (2.91)	28	74.14 (19.96)	71.43 -2.73 (21.80) (3.19)	-1.32 [-9.82, 7.18], 0.760	-0.08 [-0.57, 0.42]
Week 72	38	71.71 (18.64)	64.47 -9.11 (20.75) (2.87)	26	75.00 (20.41)	67.95 -6.55 (18.36) (3.27)	-2.55 [-11.13, 6.02], 0.558	-0.15 [-0.65, 0.35]
Week 84	36	71.53 (17.86)	68.75 -5.31 (15.09) (2.92)	21	72.22 (20.13)	69.84 -3.25 (23.20) (3.49)	-2.06 [-11.00, 6.88], 0.650	-0.12 [-0.66, 0.42]
Week 96	37	72.75 (16.51)	65.77 -7.68 (18.71) (2.89)	20	76.25 (18.98)	76.67 0.87 (3.56) (17.44)	-8.56 [-17.58, 0.47], 0.063	-0.51 [-1.06, 0.04]
Week 108	32	72.98 (17.93)	67.19 -7.09 (18.69) (3.01)	17	77.94 (20.61)	74.02 -2.30 (23.73) (3.78)	-4.79 [-14.29, 4.71], 0.322	-0.29 [-0.88, 0.30]
Week 120	28	72.32 (16.83)	66.07 -4.89 (19.76) (3.13)	14	77.38 (20.26)	75.60 -2.80 (19.19) (4.04)	-2.09 [-12.14, 7.97], 0.683	-0.13 [-0.77, 0.51]
Week 132	19	70.61 (17.43)	65.79 -6.91 (14.41) (3.55)	6	83.33 (17.48)	73.61 0.31 (5.83) (20.69)	-7.22 [-20.77, 6.34], 0.296	-0.47 [-1.40, 0.45]
Week 144	17	65.20 (20.03)	64.22 -8.85 (18.34) (3.84)	6	81.94 (13.35)	77.78 0.19 (5.77) (19.48)	-9.04 [-23.07, 4.99], 0.206	-0.58 [-1.52, 0.37]
Week 156	11	60.61 (20.44)	64.39 -13.36 (16.28) (4.91)	2	75.00 (11.79)	70.83 9.51 (9.17) (17.68)	-22.87 [-43.48, -2.26], 0.030	-1.56 [-3.18, 0.07]
Week 168	9	61.11 (22.44)	70.37 -3.93 (14.50) (5.15)	5	85.00 (12.36)	81.67 1.60 (6.48) (19.00)	-5.53 [-22.90, 11.83], 0.532	-0.33 [-1.43, 0.77]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:28

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	77.69 (19.17)	NE (NE)	-6.52 (1.97)	43	79.65 (14.24)	NE (NE)	-6.21 (1.73)	-0.32 [-5.54, 4.91], 0.904	-0.03 [-0.49, 0.43]
Day 29	30	76.94 (19.04)	73.89 (19.42)	-3.60 (2.88)	40	80.42 (13.94)	80.00 (17.17)	-0.31 (2.47)	-3.28 [-10.76, 4.19], 0.388	-0.21 [-0.68, 0.27]
Week 12	29	77.30 (19.27)	74.71 (18.30)	-2.57 (2.91)	42	79.96 (14.26)	76.59 (16.79)	-3.02 (2.43)	0.45 [-7.01, 7.91], 0.906	0.03 [-0.45, 0.50]
Week 24	27	78.40 (16.55)	72.84 (18.43)	-5.62 (2.98)	43	79.65 (14.24)	75.39 (19.24)	-4.27 (2.41)	-1.35 [-8.89, 6.19], 0.726	-0.08 [-0.57, 0.40]
Week 36	28	77.98 (16.39)	72.62 (17.84)	-5.94 (2.95)	40	79.37 (14.62)	74.79 (20.37)	-5.06 (2.47)	-0.88 [-8.45, 6.69], 0.819	-0.06 [-0.54, 0.43]
Week 48	26	80.45 (15.62)	70.51 (19.04)	-10.02 (3.02)	38	79.91 (13.75)	75.66 (16.14)	-4.09 (2.51)	-5.93 [-13.67, 1.81], 0.133	-0.38 [-0.88, 0.13]
Week 60	23	81.88 (15.21)	74.64 (18.37)	-7.03 (3.17)	35	80.32 (14.39)	74.76 (20.06)	-5.30 (2.59)	-1.74 [-9.77, 6.30], 0.671	-0.11 [-0.64, 0.41]
Week 72	25	80.33 (15.94)	73.67 (14.57)	-7.07 (3.07)	32	80.73 (15.03)	71.88 (22.58)	-7.69 (2.68)	0.62 [-7.39, 8.63], 0.879	0.04 [-0.48, 0.56]
Week 84	26	81.09 (16.08)	74.04 (17.05)	-7.18 (3.03)	25	80.33 (14.41)	70.33 (21.53)	-9.74 (2.93)	2.56 [-5.72, 10.85], 0.543	0.17 [-0.38, 0.72]
Week 96	24	81.60 (14.94)	75.35 (16.75)	-5.94 (3.12)	25	80.67 (14.38)	73.67 (16.96)	-6.97 (2.94)	1.03 [-7.38, 9.44], 0.810	0.07 [-0.49, 0.63]
Week 108	22	82.58 (14.75)	76.52 (18.48)	-4.58 (3.23)	21	80.95 (15.17)	74.21 (16.01)	-5.96 (3.14)	1.38 [-7.45, 10.20], 0.759	0.09 [-0.51, 0.69]
Week 120	19	81.14 (17.09)	73.25 (23.99)	-9.07 (3.39)	16	75.00 (15.81)	68.75 (17.35)	-7.40 (3.56)	-1.67 [-11.37, 8.03], 0.736	-0.11 [-0.78, 0.55]
Week 132	16	83.85 (16.24)	75.00 (16.10)	-7.99 (3.66)	14	74.40 (15.83)	64.29 (21.79)	-10.92 (3.78)	2.93 [-7.59, 13.46], 0.585	0.19 [-0.52, 0.91]
Week 144	14	81.55 (16.07)	74.40 (15.83)	-8.22 (3.82)	10	66.67 (13.03)	58.33 (22.57)	-9.98 (4.88)	1.76 [-10.66, 14.19], 0.780	0.11 [-0.70, 0.92]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:28

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	80.56 (18.05)	NE (NE)	-12.93 (2.60)	22	82.95 (18.27)	NE (NE)	-5.61 (2.94)	-7.31 [-15.23, 0.60], 0.069	-0.51 [-1.08, 0.06]
Day 29	26	80.45 (18.40)	71.47 (21.37)	-9.91 (3.27)	20	82.94 (18.72)	77.92 (18.98)	-5.07 (3.69)	-4.84 [-14.63, 4.96], 0.330	-0.28 [-0.87, 0.30]
Week 12	25	80.33 (18.14)	70.67 (18.96)	-10.64 (3.32)	21	82.94 (18.72)	77.78 (15.21)	-4.35 (3.64)	-6.29 [-16.06, 3.47], 0.204	-0.37 [-0.95, 0.22]
Week 24	24	80.33 (18.14)	73.61 (18.33)	-9.92 (3.36)	20	82.14 (18.31)	77.08 (19.66)	-5.63 (3.68)	-4.29 [-14.17, 5.59], 0.391	-0.25 [-0.85, 0.34]
Week 36	25	80.33 (18.14)	65.33 (23.53)	-17.85 (3.33)	17	79.41 (19.12)	71.08 (24.49)	-10.39 (3.86)	-7.47 [-17.54, 2.61], 0.145	-0.45 [-1.07, 0.18]
Week 48	20	80.56 (17.35)	71.67 (19.00)	-13.57 (3.53)	16	79.17 (19.72)	74.48 (17.07)	-6.77 (3.95)	-6.80 [-17.27, 3.66], 0.201	-0.42 [-1.08, 0.25]
Week 60	22	80.30 (17.55)	71.21 (19.37)	-14.01 (3.44)	16	79.17 (19.72)	75.00 (18.00)	-6.35 (3.94)	-7.66 [-17.99, 2.67], 0.145	-0.47 [-1.12, 0.18]
Week 72	21	82.54 (16.01)	75.40 (20.83)	-11.58 (3.48)	12	80.56 (19.89)	76.39 (16.60)	-5.02 (4.29)	-6.56 [-17.47, 4.36], 0.237	-0.42 [-1.13, 0.30]
Week 84	19	82.89 (14.02)	76.75 (17.91)	-9.87 (3.58)	13	82.05 (19.79)	78.85 (14.68)	-4.29 (4.18)	-5.57 [-16.45, 5.30], 0.313	-0.35 [-1.06, 0.36]
Week 96	20	83.75 (14.17)	73.75 (14.12)	-13.19 (3.54)	12	86.81 (10.33)	77.08 (16.33)	-6.57 (4.35)	-6.62 [-17.62, 4.39], 0.237	-0.42 [-1.14, 0.30]
Week 108	17	84.26 (14.82)	75.00 (11.02)	-12.93 (3.70)	9	90.74 (8.78)	82.41 (12.80)	-5.41 (4.93)	-7.52 [-19.55, 4.51], 0.219	-0.49 [-1.31, 0.33]
Week 120	14	85.12 (14.68)	74.40 (15.49)	-11.78 (3.95)	7	90.48 (8.91)	83.33 (19.25)	-4.96 (5.40)	-6.82 [-19.73, 6.08], 0.298	-0.46 [-1.38, 0.46]
Week 132	11	81.06 (14.48)	71.21 (11.40)	-12.62 (4.24)	5	88.33 (9.50)	86.67 (13.94)	-3.68 (6.00)	-8.94 [-23.51, 5.63], 0.228	-0.61 [-1.69, 0.47]
Week 144	7	77.38 (15.75)	65.48 (19.50)	-20.17 (5.14)	7	88.10 (8.13)	80.95 (15.00)	-4.47 (5.36)	-15.70 [-30.84, -0.57], 0.042	-1.02 [-2.13, 0.10]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:29

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	76.16 (17.52)	NE (NE) -3.85 (1.15)	105	76.98 (20.13)	NE (NE) -3.35 (1.25)	-0.49 [-3.84, 2.85], 0.771	-0.04 [-0.30, 0.23]
Day 29	109	76.83 (17.36)	77.45 (17.69) -0.02 (1.52)	97	77.38 (20.24)	76.29 (18.88) -1.22 (1.60)	1.20 [-3.13, 5.53], 0.586	0.08 [-0.20, 0.35]
Week 12	110	76.06 (17.60)	74.70 (17.59) -2.36 (1.52)	98	76.53 (20.49)	73.64 (19.17) -3.39 (1.60)	1.03 [-3.29, 5.35], 0.639	0.06 [-0.21, 0.34]
Week 24	108	76.38 (17.29)	73.23 (20.92) -4.01 (1.52)	98	76.79 (20.60)	74.23 (17.55) -3.33 (1.60)	-0.68 [-5.01, 3.65], 0.758	-0.04 [-0.32, 0.23]
Week 36	105	77.67 (16.81)	76.98 (18.80) -1.24 (1.53)	91	77.66 (20.06)	73.99 (20.41) -3.89 (1.63)	2.65 [-1.75, 7.05], 0.237	0.17 [-0.11, 0.45]
Week 48	100	77.17 (17.47)	75.33 (18.95) -3.00 (1.56)	83	79.02 (18.60)	73.80 (19.04) -4.69 (1.68)	1.68 [-2.82, 6.19], 0.463	0.11 [-0.18, 0.40]
Week 60	101	77.15 (16.44)	75.17 (17.87) -2.59 (1.55)	79	78.13 (19.77)	74.47 (20.34) -3.97 (1.71)	1.38 [-3.15, 5.91], 0.550	0.09 [-0.21, 0.38]
Week 72	101	77.39 (16.93)	73.18 (19.60) -5.19 (1.55)	75	78.33 (20.18)	74.67 (17.46) -3.82 (1.74)	-1.37 [-5.94, 3.20], 0.558	-0.09 [-0.39, 0.21]
Week 84	98	77.58 (16.78)	76.02 (16.29) -2.98 (1.57)	68	77.66 (20.24)	75.25 (18.55) -3.72 (1.79)	0.74 [-3.92, 5.41], 0.755	0.05 [-0.26, 0.36]
Week 96	92	77.15 (17.07)	72.83 (18.61) -5.40 (1.59)	59	77.97 (19.06)	77.97 (16.36) -2.40 (1.87)	-3.00 [-7.82, 1.83], 0.223	-0.20 [-0.53, 0.13]
Week 108	75	76.33 (17.76)	71.78 (19.56) -5.76 (1.70)	50	78.33 (20.20)	73.67 (18.93) -5.85 (1.98)	0.09 [-5.03, 5.21], 0.972	0.01 [-0.35, 0.36]
Week 120	70	76.29 (17.12)	71.31 (20.83) -5.46 (1.74)	48	80.61 (18.90)	77.43 (14.07) -3.72 (2.02)	-1.74 [-6.97, 3.50], 0.516	-0.12 [-0.49, 0.25]
Week 132	58	75.43 (18.56)	73.71 (18.85) -3.66 (1.85)	34	81.86 (18.97)	75.74 (16.96) -4.16 (2.29)	0.50 [-5.30, 6.31], 0.865	0.04 [-0.39, 0.46]
Week 144	47	71.63 (19.79)	71.63 (18.11) -3.52 (2.04)	31	85.22 (15.02)	77.69 (19.53) -5.12 (2.42)	1.60 [-4.76, 7.96], 0.622	0.11 [-0.34, 0.57]
Week 156	42	76.74 (18.86)	77.18 (15.95) -1.34 (2.07)	25	84.00 (20.40)	78.33 (19.09) -4.30 (2.61)	2.95 [-3.60, 9.50], 0.377	0.22 [-0.28, 0.72]
Week 168	45	77.22 (19.49)	75.37 (18.29) -3.52 (2.02)	28	84.52 (13.93)	79.46 (18.35) -3.99 (2.51)	0.47 [-5.87, 6.80], 0.885	0.03 [-0.44, 0.51]
Week 180	34	79.90 (17.30)	73.28 (21.20) -7.24 (2.25)	17	85.78 (10.53)	82.84 (16.26) -2.78 (3.14)	-4.47 [-11.95, 3.01], 0.242	-0.34 [-0.93, 0.24]
Week 192	23	81.88 (16.98)	74.64 (20.94) -6.52 (2.67)	14	81.55 (16.40)	81.55 (15.39) -1.49 (3.32)	-5.03 [-13.28, 3.22], 0.232	-0.40 [-1.07, 0.27]
Week 204	17	80.09 (16.20)	75.98 (18.37) -5.46 (3.03)	10	84.17 (9.17)	80.83 1.46 (3.96) (13.64)	-6.93 [-16.49, 2.64], 0.156	-0.55 [-1.34, 0.25]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:29

TABLE 5.3.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Physical Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	79 (53.4%)	69 (46.6%)	19.28 (1.31)	14.06 [8.57; 27.83]	1.02 [0.74; 1.39]	0.9251	0.0721
Conventional NSAA + ADT	148	76 (51.4%)	72 (48.6%)	19.91 (1.32)	18.30 [13.80; 24.90]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	36 (76.6%)	11 (23.4%)	11.16 (1.95)	6.87 [2.76; 8.51]	1.74 [1.04; 2.93]	0.0343	0.0721
Conventional NSAA + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	17.02 (2.24)	11.10 [6.01; 33.15]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	15.80 (2.71)	8.44 [2.86; 30.39]	0.79 [0.46; 1.38]	0.4099	0.4999
Conventional NSAA + ADT	50	34 (68.0%)	16 (32.0%)	13.46 (1.63)	11.04 [5.59; 17.71]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	18 (62.1%)	11 (37.9%)	17.50 (2.86)	11.10 [8.11; 35.88]	1.22 [0.60; 2.52]	0.5824	0.4999
Conventional NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	19.78 (3.32)	21.91 [6.01; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	74 (56.9%)	56 (43.1%)	14.82 (1.06)	13.80 [8.25; 16.76]	1.35 [0.95; 1.93]	0.0947	0.4999
Conventional NSAA + ADT	121	53 (43.8%)	68 (56.2%)	21.57 (1.54)	26.18 [13.80; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:30

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	91.84 (13.72)	NE (NE)	-6.48 (0.81)	131	94.15 (9.99)	NE (NE)	-5.53 (0.84)	-0.95 [-3.25, 1.36], 0.420	-0.10 [-0.34, 0.14]
Day 29	125	91.83 (13.78)	90.65 (14.93)	-1.53 (1.06)	122	94.15 (10.23)	91.37 (14.00)	-2.65 (1.06)	1.11 [-1.84, 4.06], 0.459	0.09 [-0.16, 0.34]
Week 12	123	91.49 (13.98)	87.90 (16.92)	-3.76 (1.07)	123	94.14 (10.19)	91.03 (13.64)	-2.81 (1.06)	-0.94 [-3.90, 2.02], 0.532	-0.08 [-0.33, 0.17]
Week 24	120	91.82 (13.57)	87.61 (16.43)	-4.89 (1.08)	125	94.13 (10.15)	89.49 (14.52)	-4.60 (1.06)	-0.30 [-3.26, 2.66], 0.844	-0.02 [-0.28, 0.23]
Week 36	117	92.76 (12.55)	88.50 (15.54)	-5.16 (1.08)	116	93.96 (10.21)	90.06 (13.38)	-4.03 (1.08)	-1.13 [-4.13, 1.86], 0.458	-0.10 [-0.35, 0.16]
Week 48	108	93.69 (11.79)	89.31 (14.23)	-5.31 (1.10)	112	94.76 (9.74)	90.22 (12.83)	-4.84 (1.09)	-0.47 [-3.52, 2.58], 0.764	-0.04 [-0.30, 0.22]
Week 60	110	93.14 (12.59)	87.56 (17.62)	-6.28 (1.10)	103	94.43 (10.06)	89.82 (13.72)	-4.93 (1.12)	-1.35 [-4.43, 1.73], 0.391	-0.12 [-0.39, 0.15]
Week 72	109	93.87 (11.59)	88.81 (14.87)	-6.12 (1.10)	93	94.55 (10.21)	87.74 (17.43)	-7.04 (1.15)	0.92 [-2.21, 4.05], 0.566	0.08 [-0.20, 0.36]
Week 84	109	94.48 (10.30)	89.69 (12.86)	-5.79 (1.10)	86	94.50 (10.54)	89.40 (14.56)	-6.22 (1.18)	0.42 [-2.75, 3.59], 0.794	0.04 [-0.25, 0.32]
Week 96	99	94.65 (9.76)	88.03 (15.31)	-7.09 (1.13)	76	95.53 (8.39)	89.74 (13.75)	-6.61 (1.23)	-0.48 [-3.75, 2.80], 0.776	-0.04 [-0.34, 0.26]
Week 108	81	94.78 (9.72)	87.51 (17.39)	-6.82 (1.20)	62	95.13 (8.90)	89.14 (14.40)	-6.58 (1.32)	-0.24 [-3.74, 3.25], 0.892	-0.02 [-0.35, 0.31]
Week 120	76	94.71 (10.58)	85.79 (19.24)	-9.15 (1.23)	58	94.71 (9.24)	88.45 (13.88)	-6.67 (1.35)	-2.48 [-6.05, 1.09], 0.173	-0.24 [-0.58, 0.11]
Week 132	65	94.12 (10.23)	87.36 (15.49)	-6.40 (1.29)	47	94.89 (7.89)	85.53 (18.41)	-8.70 (1.45)	2.30 [-1.51, 6.11], 0.237	0.22 [-0.15, 0.60]
Week 144	51	92.12 (13.31)	83.01 (19.06)	-9.21 (1.41)	42	95.40 (7.86)	87.94 (15.60)	-7.96 (1.52)	-1.25 [-5.32, 2.83], 0.549	-0.12 [-0.53, 0.29]
Week 156	47	94.18 (12.17)	87.23 (16.14)	-7.90 (1.45)	34	96.47 (4.99)	91.76 (11.84)	-5.34 (1.66)	-2.56 [-6.87, 1.75], 0.244	-0.26 [-0.70, 0.18]
Week 168	49	93.97 (12.22)	86.85 (18.55)	-8.03 (1.43)	33	96.77 (4.75)	92.53 (11.52)	-5.52 (1.68)	-2.50 [-6.83, 1.82], 0.257	-0.25 [-0.70, 0.19]
Week 180	40	94.29 (12.23)	86.79 (15.71)	-9.12 (1.54)	20	97.00 (4.58)	92.17 (11.61)	-6.06 (2.07)	-3.06 [-8.10, 1.99], 0.235	-0.32 [-0.86, 0.22]
Week 192	24	93.89 (13.47)	88.61 (14.24)	-7.20 (1.88)	14	97.14 (3.42)	93.33 (6.41)	-4.73 (2.42)	-2.47 [-8.50, 3.55], 0.421	-0.27 [-0.93, 0.40]
Week 204	18	93.98 (14.63)	90.37 (17.45)	-6.79 (2.13)	10	96.97 (3.48)	92.67 (7.34)	-4.23 (2.80)	-2.56 [-9.46, 4.34], 0.467	-0.28 [-1.05, 0.50]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:30

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	86.47 (15.88)	NE (NE)	-11.87 (1.67)	40	88.17 (13.03)	NE (NE)	-5.62 (1.87)	-6.25 [-11.23, -1.26], 0.015	-0.54 [-0.98, -0.10]
Day 29	40	87.29 (14.92)	82.50 (17.78)	-4.41 (2.21)	37	88.25 (13.37)	86.04 (11.70)	-2.22 (2.29)	-2.19 [-8.46, 4.08], 0.492	-0.15 [-0.60, 0.29]
Week 12	40	86.96 (15.96)	82.33 (16.44)	-4.71 (2.21)	38	87.72 (13.20)	84.56 (12.51)	-3.05 (2.27)	-1.66 [-7.90, 4.57], 0.600	-0.12 [-0.56, 0.33]
Week 24	41	86.30 (16.04)	79.92 (18.89)	-7.20 (2.20)	38	88.60 (13.14)	84.56 (14.71)	-3.86 (2.27)	-3.34 [-9.58, 2.89], 0.292	-0.23 [-0.68, 0.21]
Week 36	42	86.47 (15.88)	76.15 (22.16)	-10.53 (2.18)	31	89.25 (12.37)	83.66 (15.76)	-5.01 (2.42)	-5.52 [-11.96, 0.91], 0.092	-0.39 [-0.86, 0.07]
Week 48	37	86.45 (16.64)	79.92 (16.73)	-7.63 (2.26)	27	91.11 (10.29)	83.40 (15.12)	-6.15 (2.55)	-1.48 [-8.21, 5.25], 0.665	-0.11 [-0.60, 0.39]
Week 60	35	86.06 (15.71)	73.90 (18.51)	-13.85 (2.30)	29	89.66 (11.35)	82.99 (13.98)	-6.74 (2.48)	-7.11 [-13.78, -0.44], 0.037	-0.52 [-1.02, -0.02]
Week 72	38	86.62 (16.17)	75.35 (18.36)	-11.91 (2.24)	26	90.77 (10.34)	81.03 (14.32)	-8.44 (2.58)	-3.46 [-10.21, 3.28], 0.313	-0.25 [-0.75, 0.25]
Week 84	36	87.18 (15.63)	74.77 (17.90)	-13.81 (2.28)	21	90.16 (11.08)	79.92 (16.27)	-8.32 (2.76)	-5.49 [-12.53, 1.55], 0.126	-0.41 [-0.96, 0.13]
Week 96	36	88.42 (14.78)	76.94 (16.78)	-12.42 (2.28)	20	90.00 (11.34)	85.08 (12.70)	-3.85 (2.80)	-8.57 [-15.66, -1.48], 0.018	-0.65 [-1.21, -0.09]
Week 108	33	88.03 (15.51)	76.26 (20.37)	-12.58 (2.33)	17	90.20 (12.50)	83.53 (17.66)	-6.03 (2.97)	-6.55 [-13.97, 0.87], 0.083	-0.51 [-1.10, 0.09]
Week 120	28	84.52 (16.54)	77.50 (21.84)	-8.57 (2.47)	14	89.05 (13.23)	82.38 (17.85)	-7.91 (3.18)	-0.66 [-8.60, 7.28], 0.870	-0.05 [-0.69, 0.59]
Week 132	19	83.16 (17.12)	70.18 (19.03)	-17.22 (2.85)	6	88.89 (15.01)	81.11 (20.40)	-6.49 (4.48)	-10.73 [-21.19, -0.27], 0.044	-0.91 [-1.86, 0.04]
Week 144	17	83.14 (18.12)	73.92 (18.72)	-14.52 (2.96)	6	91.11 (13.11)	83.33 (17.26)	-7.18 (4.50)	-7.34 [-18.02, 3.34], 0.178	-0.62 [-1.56, 0.33]
Week 156	11	83.64 (18.94)	69.09 (17.45)	-20.63 (3.48)	2	83.33 (23.57)	71.67 (16.50)	-9.04 (7.38)	-11.60 [-27.53, 4.33], 0.153	-1.02 [-2.58, 0.54]
Week 168	9	77.78 (19.72)	73.33 (16.33)	-18.06 (4.04)	5	92.00 (14.45)	92.00 (10.95)	-0.06 (4.91)	-18.00 [-30.82, -5.18], 0.006	-1.44 [-2.65, -0.22]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:30

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	90.75 (14.16)	NE (NE)	-8.23 (1.68)	43	92.71 (10.57)	NE (NE)	-8.61 (1.46)	0.38 [-4.07, 4.83], 0.864	0.04 [-0.42, 0.50]
Day 29	30	90.44 (14.30)	87.33 (15.89)	-3.05 (2.30)	40	92.50 (10.80)	89.50 (15.75)	-3.01 (1.96)	-0.04 [-6.00, 5.92], 0.989	0.00 [-0.48, 0.47]
Week 12	29	90.11 (14.43)	83.28 (19.84)	-6.57 (2.33)	41	92.54 (10.64)	88.78 (15.09)	-3.42 (1.95)	-3.14 [-9.12, 2.84], 0.302	-0.25 [-0.72, 0.23]
Week 24	27	91.36 (12.10)	85.19 (14.71)	-6.26 (2.37)	43	92.71 (10.57)	86.05 (14.82)	-6.65 (1.92)	0.39 [-5.62, 6.41], 0.898	0.03 [-0.45, 0.51]
Week 36	28	91.67 (11.98)	83.51 (16.04)	-8.22 (2.34)	40	92.50 (10.80)	87.00 (14.71)	-6.20 (1.97)	-2.02 [-8.05, 4.01], 0.510	-0.16 [-0.64, 0.32]
Week 48	26	93.59 (11.23)	86.54 (14.00)	-6.95 (2.40)	39	93.50 (9.61)	88.03 (13.06)	-5.95 (1.99)	-1.00 [-7.13, 5.13], 0.748	-0.08 [-0.58, 0.42]
Week 60	23	93.91 (11.53)	87.32 (15.36)	-8.28 (2.50)	36	92.78 (9.74)	85.65 (14.18)	-7.79 (2.03)	-0.49 [-6.83, 5.85], 0.880	-0.04 [-0.56, 0.48]
Week 72	25	94.13 (11.11)	86.53 (14.54)	-7.82 (2.44)	32	92.92 (9.57)	82.92 (15.70)	-9.98 (2.11)	2.16 [-4.19, 8.50], 0.504	0.18 [-0.35, 0.70]
Week 84	26	94.36 (10.95)	85.77 (13.52)	-8.85 (2.41)	25	92.80 (10.53)	83.93 (18.12)	-10.17 (2.29)	1.32 [-5.22, 7.86], 0.692	0.11 [-0.44, 0.66]
Week 96	24	93.89 (11.28)	86.39 (11.54)	-8.30 (2.47)	25	92.53 (10.42)	83.00 (17.51)	-10.25 (2.29)	1.95 [-4.68, 8.58], 0.563	0.16 [-0.40, 0.72]
Week 108	22	93.33 (11.64)	86.36 (16.52)	-7.17 (2.53)	21	92.70 (10.94)	81.90 (20.02)	-10.17 (2.44)	3.00 [-3.91, 9.91], 0.394	0.25 [-0.35, 0.86]
Week 120	19	92.98 (12.06)	80.00 (19.50)	-13.24 (2.65)	16	89.58 (11.67)	78.33 (17.97)	-9.50 (2.73)	-3.73 [-11.23, 3.77], 0.328	-0.32 [-0.99, 0.35]
Week 132	16	95.00 (7.89)	82.92 (15.20)	-10.02 (2.85)	14	89.52 (12.46)	70.48 (23.35)	-17.73 (2.89)	7.71 [-0.38, 15.80], 0.062	0.67 [-0.07, 1.40]
Week 144	14	94.29 (8.21)	80.95 (18.46)	-12.22 (2.97)	10	85.33 (12.88)	70.67 (17.27)	-11.09 (3.55)	-1.12 [-10.42, 8.17], 0.812	-0.09 [-0.91, 0.72]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:31

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	92.35 (12.77)	NE (NE)	-7.32 (1.58)	22	94.24 (9.93)	NE (NE)	-5.78 (1.77)	-1.54 [-6.26, 3.19], 0.516	-0.18 [-0.74, 0.38]
Day 29	26	92.31 (13.02)	89.74 (16.99)	-2.80 (1.95)	21	94.29 (10.17)	91.11 (9.74)	-2.91 (2.14)	0.12 [-5.60, 5.84], 0.968	0.01 [-0.56, 0.59]
Week 12	25	92.27 (13.15)	88.67 (17.11)	-3.60 (1.97)	21	94.29 (10.17)	91.27 (10.46)	-2.76 (2.14)	-0.85 [-6.60, 4.91], 0.771	-0.08 [-0.66, 0.50]
Week 24	25	92.27 (13.15)	87.00 (19.14)	-5.24 (1.98)	21	93.97 (10.09)	90.48 (13.26)	-3.41 (2.14)	-1.83 [-7.59, 3.93], 0.530	-0.18 [-0.76, 0.40]
Week 36	25	92.27 (13.15)	83.80 (20.78)	-8.54 (1.98)	17	92.94 (10.92)	90.59 (10.29)	-2.27 (2.27)	-6.27 [-12.20, -0.35], 0.038	-0.64 [-1.27, -0.01]
Week 48	21	93.97 (11.91)	87.62 (14.80)	-7.28 (2.05)	16	94.58 (10.10)	89.69 (10.99)	-4.93 (2.31)	-2.35 [-8.45, 3.75], 0.447	-0.25 [-0.90, 0.41]
Week 60	21	92.12 (13.90)	84.76 (24.33)	-8.85 (2.06)	16	94.58 (10.10)	91.15 (11.59)	-3.36 (2.31)	-5.49 [-11.59, 0.62], 0.078	-0.57 [-1.24, 0.09]
Week 72	21	93.97 (11.91)	87.62 (14.80)	-8.08 (2.05)	12	97.78 (3.28)	89.44 (13.17)	-5.52 (2.53)	-2.57 [-9.02, 3.89], 0.433	-0.28 [-0.99, 0.44]
Week 84	19	97.19 (4.62)	91.93 (11.02)	-7.43 (2.22)	13	97.95 (3.20)	89.23 (14.54)	-6.86 (2.62)	-0.56 [-6.95, 5.82], 0.862	-0.06 [-0.77, 0.64]
Week 96	20	97.00 (4.58)	93.00 (8.78)	-6.91 (2.18)	12	98.33 (3.02)	90.00 (11.55)	-8.98 (2.72)	2.06 [-4.41, 8.53], 0.530	0.22 [-0.50, 0.94]
Week 108	18	97.41 (4.05)	90.93 (8.39)	-9.13 (2.33)	9	98.52 (2.94)	93.33 (11.06)	-9.25 (3.04)	0.12 [-6.77, 7.01], 0.972	0.01 [-0.79, 0.81]
Week 120	14	97.14 (5.04)	91.43 (11.23)	-7.01 (2.43)	7	99.05 (2.52)	93.33 (6.67)	-9.01 (3.33)	2.01 [-5.51, 9.53], 0.599	0.23 [-0.68, 1.14]
Week 132	11	95.76 (5.39)	86.67 (13.98)	-10.05 (2.50)	5	98.67 (2.98)	94.67 (5.58)	-8.94 (3.67)	-1.11 [-9.60, 7.39], 0.798	-0.13 [-1.19, 0.93]
Week 144	7	96.19 (5.25)	86.67 (13.88)	-10.25 (2.96)	7	99.05 (2.52)	95.24 (5.04)	-6.98 (3.57)	-3.27 [-11.84, 5.31], 0.454	-0.37 [-1.43, 0.68]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:31

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	90.06 (14.91)	NE (NE)	-7.57 (0.95)	106	92.45 (11.49)	NE (NE)	-4.39 (1.03)	-3.18 [-5.95, -0.41], 0.025	-0.30 [-0.57, -0.04]
Day 29	109	90.43 (14.46)	88.79 (15.91)	-1.88 (1.24)	98	92.53 (11.79)	90.17 (13.56)	-2.26 (1.29)	0.39 [-3.14, 3.91], 0.830	0.03 [-0.24, 0.30]
Week 12	109	90.03 (14.99)	86.91 (16.07)	-3.47 (1.24)	99	92.32 (11.79)	89.43 (13.67)	-2.68 (1.29)	-0.79 [-4.30, 2.73], 0.661	-0.06 [-0.33, 0.21]
Week 24	109	89.76 (15.22)	85.46 (17.68)	-5.27 (1.24)	99	92.66 (11.64)	88.89 (14.91)	-3.67 (1.29)	-1.60 [-5.12, 1.92], 0.373	-0.12 [-0.40, 0.15]
Week 36	106	90.68 (14.39)	86.04 (18.34)	-5.55 (1.25)	90	93.19 (10.93)	89.11 (14.50)	-3.75 (1.33)	-1.80 [-5.39, 1.79], 0.325	-0.14 [-0.42, 0.14]
Week 48	98	90.90 (14.38)	86.86 (16.02)	-5.33 (1.27)	84	94.21 (10.13)	89.15 (14.27)	-4.84 (1.36)	-0.49 [-4.17, 3.18], 0.792	-0.04 [-0.33, 0.25]
Week 60	101	90.66 (14.17)	83.46 (18.20)	-7.84 (1.26)	80	93.42 (11.00)	88.96 (14.35)	-4.66 (1.38)	-3.19 [-6.87, 0.50], 0.090	-0.25 [-0.55, 0.04]
Week 72	101	91.06 (13.99)	84.55 (17.83)	-7.39 (1.26)	75	93.42 (11.26)	87.20 (17.97)	-6.62 (1.40)	-0.77 [-4.48, 2.95], 0.685	-0.06 [-0.36, 0.24]
Week 84	100	91.37 (13.27)	84.92 (16.68)	-7.64 (1.27)	69	93.14 (11.60)	88.53 (14.34)	-5.31 (1.44)	-2.33 [-6.10, 1.44], 0.226	-0.19 [-0.50, 0.12]
Week 96	91	91.86 (12.58)	82.99 (18.21)	-9.14 (1.30)	59	94.35 (9.49)	90.96 (11.46)	-3.85 (1.52)	-5.29 [-9.21, -1.37], 0.008	-0.44 [-0.77, -0.11]
Week 108	74	91.60 (13.15)	82.00 (21.01)	-8.92 (1.38)	49	93.87 (10.15)	89.52 (12.84)	-4.67 (1.61)	-4.25 [-8.42, -0.09], 0.045	-0.37 [-0.73, 0.00]
Week 120	71	90.68 (14.36)	82.96 (21.52)	-8.53 (1.40)	49	94.15 (10.15)	89.32 (13.45)	-5.63 (1.61)	-2.90 [-7.10, 1.30], 0.176	-0.25 [-0.61, 0.12]
Week 132	57	89.97 (14.57)	83.01 (19.21)	-8.22 (1.51)	34	95.49 (7.10)	89.61 (13.94)	-5.63 (1.85)	-2.59 [-7.31, 2.13], 0.282	-0.23 [-0.66, 0.20]
Week 144	47	87.62 (17.01)	79.79 (20.29)	-10.34 (1.64)	31	96.99 (5.12)	90.97 (13.06)	-6.86 (1.93)	-3.48 [-8.54, 1.59], 0.178	-0.31 [-0.76, 0.15]
Week 156	43	91.16 (15.72)	84.34 (18.16)	-9.64 (1.65)	25	97.07 (4.34)	93.60 (11.30)	-4.23 (2.10)	-5.42 [-10.69, -0.14], 0.044	-0.50 [-1.00, 0.00]
Week 168	44	90.33 (16.05)	83.69 (20.48)	-10.18 (1.65)	28	97.14 (4.23)	94.76 (8.77)	-3.53 (2.01)	-6.65 [-11.81, -1.49], 0.012	-0.60 [-1.09, -0.12]
Week 180	34	92.89 (14.21)	85.83 (17.18)	-9.75 (1.80)	17	97.25 (4.12)	93.73 (9.27)	-4.18 (2.48)	-5.56 [-11.54, 0.42], 0.068	-0.53 [-1.12, 0.06]
Week 192	23	93.62 (13.70)	86.38 (15.89)	-8.61 (2.11)	14	97.14 (3.42)	93.81 (6.11)	-2.88 (2.72)	-5.73 [-12.39, 0.93], 0.092	-0.56 [-1.24, 0.12]
Week 204	18	93.61 (14.55)	87.78 (18.19)	-8.48 (2.34)	9	97.33 (3.44)	92.59 (7.78)	-3.71 (3.27)	-4.77 [-12.57, 3.03], 0.230	-0.47 [-1.28, 0.34]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:31

TABLE 5.3.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Role Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	90 (60.8%)	58 (39.2%)	22.22 (1.99)	11.24 [8.05; 20.04]	0.97 [0.72; 1.30]	0.8181	0.9565
Conventional NSAA + ADT	148	88 (59.5%)	60 (40.5%)	22.52 (2.17)	11.33 [8.08; 19.12]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	31 (66.0%)	16 (34.0%)	10.41 (1.58)	5.47 [2.79; 13.60]	1.02 [0.61; 1.71]	0.9355	0.9565
Conventional NSAA + ADT	47	29 (61.7%)	18 (38.3%)	10.66 (1.39)	8.31 [5.29; 16.59]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	15.30 (2.23)	11.33 [3.91; 27.63]	0.90 [0.52; 1.58]	0.7178	0.9853
Conventional NSAA + ADT	50	29 (58.0%)	21 (42.0%)	15.27 (1.84)	16.59 [5.55; 22.11]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	17 (58.6%)	12 (41.4%)	13.60 (1.95)	11.10 [5.62; NE]	0.99 [0.47; 2.09]	0.9829	0.9853
Conventional NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	12.07 (2.25)	6.01 [0.99; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	81 (62.3%)	49 (37.7%)	21.11 (2.16)	8.51 [3.06; 14.09]	0.97 [0.71; 1.34]	0.8588	0.9853
Conventional NSAA + ADT	121	76 (62.8%)	45 (37.2%)	20.51 (2.31)	8.57 [5.72; 13.93]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:32

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	91.48 (18.18)	NE (NE) -9.03 (1.30)	131	91.98 (18.53)	NE (NE) -6.27 (1.37)	-2.75 [-6.46, 0.95], 0.144	-0.18 [-0.42, 0.06]
Day 29	125	91.33 (18.40)	90.27 (19.54) -1.89 (1.73)	122	92.21 (18.58)	89.34 (22.17) -2.89 (1.74)	1.01 [-3.81, 5.83], 0.682	0.05 [-0.20, 0.30]
Week 12	123	91.13 (18.58)	86.45 (21.48) -5.43 (1.74)	123	92.47 (17.57)	89.16 (18.72) -2.92 (1.74)	-2.51 [-7.34, 2.32], 0.308	-0.13 [-0.38, 0.12]
Week 24	120	92.08 (16.73)	88.61 (20.61) -4.28 (1.75)	125	91.73 (18.89)	87.87 (20.01) -4.49 (1.73)	0.22 [-4.62, 5.06], 0.929	0.01 [-0.24, 0.26]
Week 36	116	93.02 (15.67)	86.93 (22.07) -7.60 (1.77)	117	91.17 (19.40)	86.61 (20.09) -5.35 (1.77)	-2.25 [-7.17, 2.67], 0.369	-0.12 [-0.37, 0.14]
Week 48	109	94.34 (14.02)	87.77 (20.11) -7.25 (1.81)	111	92.26 (17.32)	88.89 (16.26) -4.08 (1.80)	-3.17 [-8.18, 1.84], 0.215	-0.17 [-0.43, 0.10]
Week 60	110	93.33 (15.67)	86.67 (20.54) -7.20 (1.80)	103	91.91 (17.75)	88.03 (18.59) -4.59 (1.84)	-2.61 [-7.67, 2.44], 0.311	-0.14 [-0.41, 0.13]
Week 72	109	94.65 (13.77)	87.00 (21.80) -7.99 (1.81)	93	92.65 (17.28)	87.81 (20.14) -5.24 (1.90)	-2.75 [-7.90, 2.40], 0.295	-0.15 [-0.42, 0.13]
Week 84	109	94.34 (14.74)	87.16 (21.83) -8.18 (1.81)	86	91.47 (18.57)	86.63 (21.36) -6.77 (1.95)	-1.42 [-6.65, 3.81], 0.595	-0.08 [-0.36, 0.21]
Week 96	99	93.83 (15.47)	85.02 (23.51) -9.91 (1.86)	76	91.89 (18.95)	87.06 (18.78) -6.90 (2.03)	-3.02 [-8.42, 2.39], 0.274	-0.17 [-0.47, 0.13]
Week 108	82	93.90 (15.61)	83.54 (27.53) -10.98 (1.98)	62	92.06 (18.42)	85.75 (19.52) -8.50 (2.18)	-2.48 [-8.25, 3.29], 0.399	-0.14 [-0.47, 0.19]
Week 120	76	93.42 (17.44)	83.11 (27.82) -11.30 (2.02)	58	92.24 (18.26)	85.34 (18.75) -8.21 (2.23)	-3.09 [-9.01, 2.82], 0.305	-0.18 [-0.52, 0.16]
Week 132	66	91.67 (18.78)	83.33 (24.63) -9.86 (2.13)	47	90.78 (19.91)	83.69 (23.95) -8.66 (2.42)	-1.21 [-7.51, 5.10], 0.707	-0.07 [-0.45, 0.30]
Week 144	51	90.20 (20.60)	78.10 (27.59) -13.42 (2.34)	42	92.06 (19.90)	85.32 (20.56) -7.47 (2.52)	-5.94 [-12.68, 0.79], 0.084	-0.36 [-0.77, 0.05]
Week 156	47	93.97 (16.82)	84.40 (20.97) -9.00 (2.41)	34	92.65 (17.97)	88.73 (19.12) -6.68 (2.74)	-2.33 [-9.47, 4.82], 0.523	-0.14 [-0.58, 0.30]
Week 168	50	93.33 (17.50)	80.67 (25.72) -13.11 (2.35)	33	94.95 (15.86)	92.42 (15.64) -3.06 (2.78)	-10.05 [-17.18, -2.92], 0.006	-0.61 [-1.06, -0.16]
Week 180	40	93.75 (15.87)	82.92 (23.11) -13.24 (2.56)	20	99.17 (3.73)	88.33 (17.18) -9.84 (3.55)	-3.40 [-11.92, 5.11], 0.434	-0.21 [-0.75, 0.33]
Week 192	24	95.14 (12.51)	86.11 (21.23) -9.34 (3.21)	14	100.00 (0.00)	89.29 (15.48) -8.95 (4.38)	-0.39 [-10.66, 9.87], 0.940	-0.02 [-0.68, 0.63]
Week 204	18	96.30 (9.14)	86.11 (25.08) -12.51 (3.82)	10	100.00 (0.00)	91.67 (14.16) -8.36 (5.43)	-4.15 [-16.01, 7.71], 0.493	-0.26 [-1.04, 0.51]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:32

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	84.52 (25.87)	NE (NE)	-14.03 (2.86)	40	85.83 (18.70)	NE (NE)	-5.75 (3.20)	-8.29 [-16.81, 0.24], 0.057	-0.42 [-0.85, 0.02]
Day 29	40	85.42 (25.09)	81.25 (28.29)	-3.31 (3.78)	37	85.53 (19.05)	85.14 (20.71)	-1.79 (3.91)	-1.52 [-12.23, 9.19], 0.780	-0.06 [-0.51, 0.38]
Week 12	40	84.58 (26.25)	76.25 (28.22)	-9.11 (3.78)	38	85.96 (18.79)	82.46 (20.85)	-3.28 (3.88)	-5.83 [-16.49, 4.83], 0.283	-0.24 [-0.69, 0.21]
Week 24	41	84.55 (26.19)	78.05 (28.49)	-8.05 (3.75)	38	87.28 (17.94)	83.77 (21.40)	-2.98 (3.88)	-5.07 [-15.71, 5.58], 0.350	-0.21 [-0.65, 0.23]
Week 36	42	84.52 (25.87)	71.43 (31.51)	-13.64 (3.73)	31	88.17 (16.21)	82.80 (22.56)	-4.44 (4.14)	-9.20 [-20.19, 1.79], 0.100	-0.38 [-0.85, 0.08]
Week 48	37	83.77 (26.98)	77.03 (25.26)	-9.08 (3.87)	27	87.65 (17.04)	80.25 (19.63)	-7.15 (4.32)	-1.94 [-13.37, 9.50], 0.739	-0.08 [-0.58, 0.41]
Week 60	35	85.19 (25.44)	74.76 (31.41)	-12.46 (3.92)	29	88.51 (16.73)	81.61 (21.98)	-7.33 (4.24)	-5.13 [-16.50, 6.25], 0.376	-0.22 [-0.71, 0.27]
Week 72	38	84.21 (26.83)	71.49 (31.93)	-15.17 (3.84)	26	89.74 (13.40)	83.33 (18.26)	-5.40 (4.39)	-9.76 [-21.27, 1.74], 0.096	-0.42 [-0.92, 0.09]
Week 84	36	85.65 (25.56)	74.07 (32.23)	-13.56 (3.89)	21	88.10 (14.09)	79.37 (23.51)	-7.82 (4.70)	-5.74 [-17.74, 6.26], 0.348	-0.25 [-0.79, 0.29]
Week 96	36	86.94 (24.58)	72.69 (27.93)	-15.63 (3.90)	20	90.00 (13.68)	81.67 (22.88)	-7.45 (4.79)	-8.18 [-20.29, 3.94], 0.185	-0.36 [-0.91, 0.19]
Week 108	33	87.37 (25.70)	70.71 (30.63)	-17.12 (3.99)	17	91.18 (13.33)	82.35 (25.32)	-7.37 (5.08)	-9.75 [-22.43, 2.93], 0.131	-0.44 [-1.03, 0.15]
Week 120	28	79.76 (28.09)	72.02 (34.26)	-9.40 (4.25)	14	90.48 (14.19)	89.29 (20.26)	-3.06 (5.44)	-6.34 [-20.01, 7.33], 0.362	-0.29 [-0.94, 0.35]
Week 132	18	80.70 (29.01)	63.89 (22.32)	-23.34 (4.93)	6	91.67 (13.94)	77.78 (25.09)	-8.88 (7.68)	-14.47 [-32.54, 3.61], 0.117	-0.71 [-1.66, 0.23]
Week 144	17	80.39 (29.60)	66.67 (33.85)	-22.13 (5.01)	6	86.11 (16.39)	83.33 (14.91)	-7.47 (7.64)	-14.65 [-32.61, 3.30], 0.110	-0.73 [-1.69, 0.22]
Week 156	11	84.85 (24.10)	74.24 (29.22)	-18.56 (5.85)	2	83.33 (23.57)	75.00 (35.36)	-8.23 (12.55)	-10.33 [-37.50, 16.84], 0.456	-0.53 [-2.05, 0.99]
Week 168	9	77.78 (25.00)	75.93 (25.15)	-19.94 (6.60)	5	90.00 (14.91)	90.00 (9.13)	-3.53 (8.33)	-16.41 [-37.59, 4.77], 0.129	-0.79 [-1.92, 0.34]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:32

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	87.10 (23.06)	NE (NE) -5.21 (2.73)	43	89.15 (21.48)	NE (NE) -4.51 (2.37)	-0.69 [-7.90, 6.51], 0.848	-0.04 [-0.51, 0.42]
Day 29	30	86.67 (23.33)	90.56 2.86 (3.65)	40	89.58 (21.25)	89.17 0.33 (3.13)	2.53 [-6.96, 12.01], 0.600	0.12 [-0.35, 0.60]
Week 12	29	86.21 (23.60)	86.78 -0.43 (3.69)	41	90.87 (18.48)	87.80 -0.94 (3.11)	0.51 [-9.01, 10.04], 0.915	0.03 [-0.45, 0.50]
Week 24	27	88.27 (20.05)	87.65 -1.13 (3.76)	43	89.15 (21.48)	87.21 -1.53 (3.07)	0.39 [-9.18, 9.96], 0.935	0.02 [-0.46, 0.50]
Week 36	28	88.69 (19.80)	85.12 -4.18 (3.72)	40	89.58 (21.91)	88.75 -0.82 (3.14)	-3.36 [-12.96, 6.24], 0.491	-0.17 [-0.65, 0.32]
Week 48	26	92.31 (16.49)	87.82 -3.90 (3.83)	38	89.74 (22.17)	89.04 -1.05 (3.18)	-2.85 [-12.65, 6.95], 0.567	-0.14 [-0.64, 0.36]
Week 60	23	91.30 (17.31)	89.13 -2.61 (3.97)	36	88.89 (22.89)	81.94 -7.67 (3.24)	5.06 [-5.01, 15.14], 0.323	0.26 [-0.27, 0.78]
Week 72	25	92.00 (16.75)	88.00 -2.88 (3.87)	32	89.06 (23.04)	84.37 -4.41 (3.36)	1.54 [-8.55, 11.63], 0.764	0.08 [-0.44, 0.60]
Week 84	26	92.31 (16.49)	83.33 -7.90 (3.83)	25	86.67 (25.46)	79.33 -10.58 (3.64)	2.68 [-7.75, 13.11], 0.613	0.14 [-0.41, 0.69]
Week 96	24	91.67 (17.03)	85.42 -6.00 (3.92)	25	86.67 (25.46)	86.67 -2.52 (3.64)	-3.49 [-14.04, 7.06], 0.516	-0.18 [-0.74, 0.38]
Week 108	22	90.91 (17.61)	84.09 -5.47 (4.02)	21	84.92 (27.34)	79.37 -8.33 (3.88)	2.86 [-8.15, 13.87], 0.610	0.15 [-0.45, 0.75]
Week 120	19	87.72 (22.80)	78.95 -13.50 (4.20)	16	79.17 (29.50)	81.25 -4.52 (4.36)	-8.98 [-20.86, 2.90], 0.138	-0.49 [-1.17, 0.18]
Week 132	16	88.54 (22.54)	84.37 -8.63 (4.45)	14	78.57 (30.96)	70.24 -14.28 (4.60)	5.64 [-6.94, 18.23], 0.379	0.31 [-0.41, 1.03]
Week 144	14	86.90 (23.73)	78.57 -13.90 (4.67)	10	70.00 (33.15)	75.00 -2.34 (5.53)	-11.57 [-25.69, 2.56], 0.108	-0.64 [-1.47, 0.19]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:33

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	90.12 (19.20)	NE (NE)	-8.64 (3.09)	22	93.94 (17.48)	NE (NE)	-6.36 (3.47)	-2.27 [-11.63, 7.08], 0.627	-0.13 [-0.70, 0.43]
Day 29	26	89.74 (19.48)	90.38 (19.54)	-1.14 (3.95)	21	93.65 (17.85)	86.51 (23.93)	-6.59 (4.36)	5.45 [-6.22, 17.12], 0.357	0.26 [-0.31, 0.84]
Week 12	25	90.00 (19.84)	87.33 (25.13)	-2.67 (4.00)	21	93.65 (17.85)	88.89 (16.10)	-4.34 (4.36)	1.67 [-10.07, 13.40], 0.779	0.08 [-0.50, 0.66]
Week 24	25	90.00 (19.84)	85.33 (26.05)	-5.05 (4.01)	21	93.65 (17.85)	88.89 (15.21)	-4.86 (4.36)	-0.19 [-11.94, 11.56], 0.975	-0.01 [-0.59, 0.57]
Week 36	25	90.00 (19.84)	76.00 (31.94)	-14.67 (4.01)	17	92.16 (19.65)	86.27 (20.61)	-5.45 (4.64)	-9.22 [-21.34, 2.90], 0.135	-0.46 [-1.08, 0.16]
Week 48	21	89.68 (20.73)	85.71 (23.74)	-6.01 (4.21)	16	91.67 (20.18)	88.54 (16.91)	-4.41 (4.73)	-1.60 [-14.11, 10.90], 0.800	-0.08 [-0.73, 0.57]
Week 60	21	92.42 (18.35)	84.92 (26.82)	-10.72 (4.19)	16	91.67 (20.18)	90.63 (17.18)	-2.07 (4.74)	-8.65 [-21.15, 3.85], 0.173	-0.44 [-1.10, 0.22]
Week 72	21	91.27 (20.15)	89.68 (21.39)	-6.22 (4.20)	12	94.44 (14.79)	91.67 (16.67)	-2.74 (5.17)	-3.48 [-16.66, 9.69], 0.602	-0.18 [-0.89, 0.53]
Week 84	19	96.49 (11.89)	91.23 (21.78)	-7.91 (4.37)	13	94.87 (14.25)	87.18 (20.59)	-8.20 (5.06)	0.30 [-12.83, 13.42], 0.965	0.02 [-0.69, 0.72]
Week 96	20	96.67 (11.60)	90.00 (19.79)	-9.82 (4.32)	12	95.83 (14.43)	84.72 (21.86)	-13.27 (5.21)	3.45 [-9.77, 16.68], 0.607	0.18 [-0.53, 0.90]
Week 108	18	97.22 (11.79)	84.26 (31.03)	-14.44 (4.48)	9	94.44 (16.67)	94.44 (11.79)	-7.44 (5.70)	-7.00 [-21.21, 7.22], 0.333	-0.38 [-1.19, 0.42]
Week 120	14	92.86 (18.16)	88.10 (23.96)	-5.90 (4.73)	7	100.00 (0.00)	97.62 (6.30)	-6.05 (6.43)	0.14 [-15.58, 15.87], 0.986	0.01 [-0.90, 0.92]
Week 132	11	90.91 (20.23)	87.88 (21.20)	-6.39 (5.15)	5	100.00 (0.00)	93.33 (14.91)	-7.30 (7.28)	0.90 [-16.79, 18.60], 0.920	0.05 [-1.01, 1.11]
Week 144	7	92.86 (18.90)	73.81 (38.32)	-21.32 (6.05)	7	100.00 (0.00)	90.48 (13.11)	-10.01 (6.60)	-11.31 [-28.95, 6.33], 0.208	-0.63 [-1.70, 0.44]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:33

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	90.43 (20.12)	NE (NE) / -11.60 (1.50)	106	90.41 (17.81)	NE (NE) / -6.59 (1.64)	-5.01 [-9.37, -0.66], 0.024	-0.30 [-0.57, -0.04]
Day 29	109	90.83 (19.71)	86.85 (23.58) / -4.03 (1.98)	98	90.40 (18.15)	88.44 (22.37) / -2.93 (2.08)	-1.09 [-6.74, 4.55], 0.703	-0.05 [-0.33, 0.22]
Week 12	109	90.30 (20.37)	82.42 (23.66) / -8.80 (1.99)	99	90.40 (17.99)	87.21 (19.02) / -3.67 (2.08)	-5.13 [-10.76, 0.51], 0.075	-0.25 [-0.52, 0.03]
Week 24	109	90.67 (19.83)	85.63 (23.51) / -6.38 (1.99)	99	90.74 (17.69)	86.36 (21.34) / -4.99 (2.08)	-1.39 [-7.03, 4.25], 0.629	-0.07 [-0.34, 0.21]
Week 36	105	91.51 (19.00)	83.81 (25.26) / -9.19 (2.01)	91	90.66 (17.25)	84.43 (21.77) / -6.82 (2.13)	-2.37 [-8.12, 3.38], 0.419	-0.12 [-0.40, 0.17]
Week 48	99	91.83 (19.02)	84.18 (21.87) / -9.17 (2.04)	84	92.06 (14.05)	86.11 (17.52) / -6.29 (2.19)	-2.89 [-8.76, 2.98], 0.335	-0.14 [-0.43, 0.15]
Week 60	101	91.09 (19.37)	82.34 (24.59) / -9.60 (2.03)	80	92.08 (14.03)	87.92 (17.18) / -4.32 (2.22)	-5.28 [-11.19, 0.62], 0.079	-0.26 [-0.56, 0.03]
Week 72	101	92.08 (18.80)	80.36 (27.63) / -12.36 (2.03)	75	92.89 (13.19)	87.11 (20.24) / -6.00 (2.27)	-6.36 [-12.33, -0.39], 0.037	-0.32 [-0.62, -0.02]
Week 84	100	91.33 (19.75)	82.67 (26.37) / -10.40 (2.03)	69	91.55 (14.75)	86.96 (19.36) / -5.55 (2.33)	-4.85 [-10.91, 1.22], 0.117	-0.24 [-0.55, 0.06]
Week 96	91	91.04 (20.05)	78.94 (27.08) / -13.53 (2.09)	59	92.66 (14.27)	85.88 (19.53) / -7.72 (2.45)	-5.81 [-12.13, 0.50], 0.071	-0.30 [-0.63, 0.03]
Week 108	75	91.11 (20.93)	77.56 (29.95) / -14.14 (2.22)	49	94.33 (10.44)	85.71 (19.25) / -8.51 (2.61)	-5.63 [-12.36, 1.10], 0.101	-0.30 [-0.66, 0.06]
Week 120	71	89.67 (22.07)	78.87 (31.11) / -11.37 (2.26)	49	94.90 (10.32)	86.05 (19.65) / -9.26 (2.62)	-2.11 [-8.92, 4.70], 0.544	-0.11 [-0.48, 0.25]
Week 132	57	89.08 (22.20)	76.02 (27.46) / -14.95 (2.44)	34	94.61 (10.64)	86.76 (22.39) / -7.81 (2.99)	-7.15 [-14.75, 0.46], 0.065	-0.40 [-0.82, 0.03]
Week 144	47	87.23 (24.13)	74.47 (30.66) / -14.80 (2.63)	31	96.24 (8.29)	87.10 (20.05) / -9.62 (3.12)	-5.18 [-13.26, 2.89], 0.208	-0.29 [-0.74, 0.17]
Week 156	43	93.80 (16.68)	82.95 (21.67) / -10.63 (2.70)	25	96.00 (9.95)	89.33 (19.77) / -7.70 (3.41)	-2.93 [-11.39, 5.53], 0.498	-0.17 [-0.66, 0.33]
Week 168	45	92.22 (17.98)	78.52 (26.97) / -15.97 (2.64)	28	97.02 (7.93)	95.24 (10.98) / -2.74 (3.28)	-13.23 [-21.48, -4.99], 0.002	-0.75 [-1.24, -0.26]
Week 180	34	94.61 (13.43)	80.88 (25.00) / -16.14 (2.99)	17	98.04 (5.54)	90.20 (14.50) / -9.70 (4.13)	-6.44 [-16.19, 3.30], 0.195	-0.38 [-0.97, 0.21]
Week 192	23	94.93 (12.75)	84.06 (22.18) / -11.28 (3.53)	14	98.81 (4.45)	91.67 (14.25) / -7.16 (4.64)	-4.12 [-15.09, 6.85], 0.461	-0.24 [-0.91, 0.42]
Week 204	18	96.30 (9.14)	82.41 (25.23) / -16.04 (4.22)	9	100.00 (0.00)	92.59 (14.70) / -7.74 (6.19)	-8.30 [-21.35, 4.75], 0.213	-0.49 [-1.30, 0.32]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:33

TABLE 5.3.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Emotional Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	74 (50.0%)	74 (50.0%)	24.86 (1.76)	21.09 [11.14; 33.61]	0.90 [0.65; 1.25]	0.5485	0.8529
Conventional NSAA + ADT	148	73 (49.3%)	75 (50.7%)	20.40 (1.48)	16.69 [8.51; 30.55]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	24 (51.1%)	23 (48.9%)	16.25 (1.49)	19.50 [8.31; NE]	0.96 [0.52; 1.77]	0.9006	0.8529
Conventional NSAA + ADT	47	19 (40.4%)	28 (59.6%)	15.67 (1.70)	22.28 [5.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	25 (69.4%)	11 (30.6%)	13.17 (1.86)	10.84 [5.68; 19.61]	1.34 [0.77; 2.31]	0.2972	0.3491
Conventional NSAA + ADT	50	27 (54.0%)	23 (46.0%)	16.05 (1.92)	16.56 [5.55; 30.55]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	23.16 (3.41)	19.42 [8.18; NE]	1.08 [0.48; 2.42]	0.8456	0.3491
Conventional NSAA + ADT	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)	14.20 (2.11)	21.98 [5.55; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	58 (44.6%)	72 (55.4%)	27.30 (1.89)	30.78 [16.59; NE]	0.82 [0.57; 1.19]	0.3028	0.3491
Conventional NSAA + ADT	121	55 (45.5%)	66 (54.5%)	21.25 (1.68)	18.66 [9.82; 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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:34

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	83.69 (16.04)	NE (NE) -1.42 (1.04)	131	83.40 (16.06)	NE (NE) -1.13 (1.08)	-0.29 [-3.24, 2.67], 0.849	-0.02 [-0.27, 0.22]
Day 29	125	83.91 (15.95)	84.02 0.25 (1.36)	122	83.13 (16.12)	82.86 -0.15 (1.37)	0.40 [-3.38, 4.18], 0.835	0.03 [-0.22, 0.28]
Week 12	124	83.38 (16.13)	84.74 1.37 (1.36)	124	83.27 (16.27)	81.79 -1.46 (1.36)	2.83 [-0.95, 6.61], 0.143	0.19 [-0.06, 0.43]
Week 24	120	83.31 (16.31)	83.24 -0.71 (1.38)	125	83.27 (16.14)	83.36 -0.40 (1.36)	-0.31 [-4.10, 3.49], 0.874	-0.02 [-0.27, 0.23]
Week 36	117	83.88 (15.92)	82.79 -1.61 (1.39)	117	82.98 (16.28)	80.77 -2.80 (1.39)	1.19 [-2.66, 5.04], 0.543	0.08 [-0.18, 0.34]
Week 48	109	83.92 (15.78)	83.49 -1.81 (1.41)	112	83.56 (14.94)	82.96 -1.08 (1.41)	-0.73 [-4.64, 3.18], 0.715	-0.05 [-0.31, 0.21]
Week 60	110	84.22 (15.28)	83.43 -2.11 (1.41)	102	83.17 (15.17)	82.98 -0.87 (1.44)	-1.25 [-5.21, 2.72], 0.537	-0.08 [-0.35, 0.19]
Week 72	109	83.77 (15.83)	83.82 -1.18 (1.41)	93	84.05 (15.03)	82.29 -2.02 (1.49)	0.84 [-3.19, 4.86], 0.683	0.06 [-0.22, 0.33]
Week 84	109	84.76 (15.00)	85.32 -0.48 (1.42)	86	83.53 (15.39)	81.78 -3.01 (1.52)	2.54 [-1.54, 6.61], 0.223	0.18 [-0.11, 0.46]
Week 96	99	84.81 (15.64)	82.94 -2.77 (1.46)	76	84.21 (13.92)	83.19 -2.25 (1.58)	-0.52 [-4.74, 3.69], 0.807	-0.04 [-0.34, 0.26]
Week 108	82	83.91 (16.29)	83.10 -2.08 (1.54)	63	84.66 (14.06)	82.50 -2.44 (1.68)	0.36 [-4.11, 4.84], 0.874	0.03 [-0.30, 0.35]
Week 120	75	84.90 (15.30)	85.04 -0.98 (1.58)	58	85.34 (14.16)	84.48 -0.61 (1.74)	-0.37 [-4.98, 4.23], 0.873	-0.03 [-0.37, 0.31]
Week 132	66	83.63 (15.52)	83.96 -0.54 (1.65)	47	85.46 (14.27)	84.22 -0.97 (1.87)	0.43 [-4.46, 5.33], 0.863	0.03 [-0.34, 0.41]
Week 144	49	81.92 (17.52)	81.63 -3.62 (1.83)	42	85.71 (15.43)	84.72 -0.53 (1.95)	-3.09 [-8.35, 2.17], 0.249	-0.24 [-0.65, 0.17]
Week 156	47	81.80 (18.34)	81.91 -1.68 (1.87)	34	86.27 (16.01)	86.44 0.99 (2.12) (16.00)	-2.67 [-8.23, 2.89], 0.346	-0.21 [-0.65, 0.23]
Week 168	49	82.06 (18.14)	83.50 0.26 (1.84) (16.54)	33	83.84 (15.72)	84.60 1.03 (2.14) (17.19)	-0.77 [-6.30, 4.76], 0.786	-0.06 [-0.50, 0.38]
Week 180	40	82.29 (18.02)	80.83 -2.90 (1.98)	20	87.92 (9.16)	83.75 -1.99 (14.17) (2.66)	-0.91 [-7.44, 5.63], 0.785	-0.07 [-0.61, 0.46]
Week 192	24	80.56 (20.80)	77.08 -5.58 (2.45)	14	86.31 (10.65)	80.95 -0.06 (16.48) (3.09)	-5.52 [-13.29, 2.25], 0.164	-0.46 [-1.13, 0.21]
Week 204	18	83.33 (21.77)	86.11 0.70 (2.74) (14.57)	11	85.61 (10.60)	77.27 -1.72 (15.41) (3.44)	2.41 [-6.22, 11.04], 0.584	0.20 [-0.55, 0.96]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:34

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	83.53 (20.37)	NE (NE) -1.89 (1.80)	40	85.21 (17.14)	NE (NE) -0.91 (2.02)	-0.98 [-6.36, 4.40], 0.719	-0.08 [-0.51, 0.36]
Day 29	40	82.71 (20.53)	85.97 2.45 (2.39)	38	84.87 (17.42)	85.96 1.14 (2.45)	1.31 [-5.44, 8.05], 0.703	0.09 [-0.36, 0.53]
Week 12	40	83.75 (20.67)	84.17 -0.03 (2.39)	38	85.31 (17.16)	86.18 1.52 (2.45)	-1.55 [-8.29, 5.20], 0.652	-0.10 [-0.55, 0.34]
Week 24	41	83.74 (20.58)	83.06 -0.88 (2.37)	38	85.09 (17.35)	81.94 -3.23 (2.45)	2.35 [-4.38, 9.07], 0.492	0.15 [-0.29, 0.59]
Week 36	42	83.53 (20.37)	82.87 -1.08 (2.36)	31	87.90 (13.06)	86.29 0.73 (2.63)	-1.81 [-8.77, 5.16], 0.610	-0.12 [-0.58, 0.35]
Week 48	38	83.55 (21.00)	86.92 2.50 (2.42)	26	87.96 (12.30)	84.62 -0.88 (2.78)	3.38 [-3.89, 10.64], 0.361	0.23 [-0.27, 0.73]
Week 60	36	85.42 (16.95)	86.81 1.89 (2.46)	28	87.36 (13.29)	86.31 0.25 (2.72)	1.64 [-5.56, 8.85], 0.654	0.11 [-0.38, 0.61]
Week 72	38	82.89 (21.04)	79.02 -4.21 (2.43)	26	86.86 (13.37)	88.14 2.62 (2.77)	-6.84 [-14.10, 0.43], 0.065	-0.46 [-0.97, 0.04]
Week 84	36	83.56 (20.84)	83.72 -1.06 (2.46)	21	86.51 (13.56)	81.75 -2.98 (2.97)	1.92 [-5.68, 9.52], 0.620	0.13 [-0.40, 0.67]
Week 96	37	82.66 (21.01)	81.38 -2.46 (2.44)	20	85.00 (14.20)	86.39 1.20 (3.02)	-3.65 [-11.30, 3.99], 0.348	-0.26 [-0.80, 0.29]
Week 108	32	82.58 (21.79)	80.38 -3.91 (2.55)	17	84.31 (14.70)	77.45 -6.98 (3.20)	3.07 [-4.98, 11.11], 0.454	0.22 [-0.37, 0.81]
Week 120	28	82.44 (20.33)	81.55 -2.75 (2.66)	14	83.93 (15.49)	87.50 1.18 (3.43)	-3.93 [-12.46, 4.60], 0.366	-0.29 [-0.93, 0.35]
Week 132	19	83.33 (20.41)	81.58 -3.72 (3.02)	6	73.61 (12.27)	70.83 -7.85 (5.02)	4.13 [-7.32, 15.58], 0.479	0.32 [-0.60, 1.24]
Week 144	17	82.35 (19.74)	77.45 -6.37 (3.15)	6	81.94 (14.35)	81.94 -1.18 (4.86)	-5.19 [-16.54, 6.15], 0.369	-0.41 [-1.35, 0.53]
Week 156	11	84.09 (23.11)	79.29 -5.34 (3.71)	2	79.17 (17.68)	62.50 -1.71 (8.00)	-3.63 [-20.93, 13.68], 0.681	-0.29 [-1.80, 1.22]
Week 168	9	90.74 (12.80)	84.57 -3.34 (4.33)	5	78.33 (12.64)	83.33 2.56 (5.46)	-5.89 [-20.24, 8.45], 0.420	-0.42 [-1.52, 0.68]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:35

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	86.65 (13.31)	NE (NE)	-5.55 (2.24)	43	85.08 (12.67)	NE (NE)	-4.22 (1.94)	-1.33 [-7.24, 4.57], 0.655	-0.10 [-0.57, 0.36]
Day 29	30	86.20 (13.30)	84.72 (14.86)	-0.92 (3.01)	40	84.17 (12.63)	86.67 (13.84)	1.84 (2.59)	-2.77 [-10.60, 5.07], 0.487	-0.17 [-0.64, 0.31]
Week 12	29	85.73 (13.27)	83.62 (13.27)	-1.76 (3.04)	42	85.52 (12.49)	81.94 (15.17)	-3.68 (2.55)	1.92 [-5.89, 9.74], 0.628	0.12 [-0.36, 0.59]
Week 24	27	85.60 (13.32)	80.56 (17.14)	-5.29 (3.11)	43	85.08 (12.67)	84.88 (15.46)	-0.86 (2.53)	-4.44 [-12.34, 3.47], 0.270	-0.27 [-0.75, 0.22]
Week 36	28	86.11 (13.35)	79.66 (20.54)	-5.87 (3.07)	40	85.00 (12.83)	82.43 (16.82)	-3.64 (2.59)	-2.23 [-10.16, 5.70], 0.580	-0.13 [-0.62, 0.35]
Week 48	26	86.65 (12.40)	82.05 (16.95)	-5.34 (3.15)	38	85.26 (12.01)	82.89 (13.55)	-2.34 (2.63)	-3.00 [-11.09, 5.09], 0.466	-0.18 [-0.68, 0.32]
Week 60	23	87.80 (12.16)	84.30 (16.30)	-5.34 (3.28)	35	84.26 (12.40)	82.54 (19.81)	-2.37 (2.71)	-2.98 [-11.37, 5.41], 0.485	-0.18 [-0.71, 0.34]
Week 72	25	87.44 (11.95)	85.33 (18.21)	-2.75 (3.19)	32	86.46 (12.30)	84.11 (15.02)	-2.71 (2.78)	-0.03 [-8.37, 8.30], 0.994	0.00 [-0.53, 0.52]
Week 84	26	87.93 (11.97)	83.01 (16.24)	-5.65 (3.16)	25	84.33 (13.68)	79.00 (21.26)	-8.09 (3.02)	2.44 [-6.19, 11.07], 0.578	0.15 [-0.40, 0.70]
Week 96	24	87.27 (12.17)	82.64 (18.70)	-6.52 (3.23)	25	84.67 (13.75)	82.33 (18.12)	-4.97 (3.02)	-1.55 [-10.26, 7.17], 0.727	-0.10 [-0.66, 0.46]
Week 108	22	87.25 (12.14)	86.36 (13.98)	-3.15 (3.32)	21	86.51 (14.06)	81.35 (19.88)	-6.40 (3.20)	3.25 [-5.81, 12.31], 0.481	0.21 [-0.39, 0.81]
Week 120	19	90.50 (9.50)	76.75 (19.16)	-12.73 (3.55)	16	85.94 (16.02)	83.85 (14.42)	-2.93 (3.53)	-9.80 [-19.65, 0.06], 0.051	-0.65 [-1.33, 0.04]
Week 132	16	89.76 (9.61)	82.81 (15.66)	-7.15 (3.74)	14	83.33 (15.68)	69.64 (27.07)	-14.66 (3.75)	7.51 [-3.03, 18.05], 0.162	0.50 [-0.23, 1.23]
Week 144	14	88.89 (9.87)	79.76 (23.28)	-9.73 (3.91)	10	88.33 (13.72)	80.00 (17.66)	-4.08 (4.28)	-5.65 [-16.95, 5.65], 0.326	-0.39 [-1.21, 0.43]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:35

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	84.88 (16.83)	NE (NE) -1.28 (1.99)	22	87.88 (15.16)	NE (NE) -2.95 (2.26)	1.67 [-4.41, 7.75], 0.582	0.15 [-0.41, 0.72]
Day 29	26	84.29 (16.89)	82.69 -1.90 (2.60)	21	87.30 (15.28)	86.11 -0.81 (2.90)	-1.09 [-8.82, 6.63], 0.780	-0.08 [-0.66, 0.50]
Week 12	25	84.67 (17.13)	88.33 3.65 (2.64)	21	87.30 (15.28)	84.79 -1.76 (2.90)	5.40 [-2.37, 13.18], 0.171	0.40 [-0.19, 0.98]
Week 24	25	85.00 (17.35)	82.33 -4.03 (2.64)	21	87.30 (15.28)	85.05 -2.24 (2.90)	-1.78 [-9.56, 6.00], 0.651	-0.13 [-0.71, 0.45]
Week 36	25	85.00 (17.35)	82.33 -4.11 (2.64)	17	87.25 (15.90)	82.84 -4.27 (3.09)	0.17 [-7.89, 8.22], 0.968	0.01 [-0.60, 0.63]
Week 48	21	84.13 (18.24)	84.92 -1.92 (2.78)	16	84.90 (15.88)	81.25 -4.26 (3.16)	2.34 [-5.97, 10.65], 0.579	0.18 [-0.47, 0.83]
Week 60	22	84.85 (16.99)	84.09 -2.70 (2.74)	16	84.90 (15.88)	85.94 0.47 (3.16)	-3.17 [-11.43, 5.09], 0.450	-0.24 [-0.89, 0.40]
Week 72	21	84.92 (17.40)	84.52 -2.82 (2.78)	12	86.11 (13.45)	80.09 -6.11 (3.46)	3.29 [-5.48, 12.06], 0.460	0.26 [-0.45, 0.97]
Week 84	19	85.09 (17.48)	87.57 -1.51 (2.87)	13	87.18 (13.44)	83.33 -3.94 (3.38)	2.43 [-6.32, 11.18], 0.584	0.19 [-0.52, 0.90]
Week 96	20	85.83 (17.33)	90.42 0.82 (2.82)	12	86.11 (13.45)	84.03 -3.15 (3.46)	3.98 [-4.84, 12.79], 0.375	0.31 [-0.41, 1.03]
Week 108	17	85.65 (17.81)	88.73 0.21 (2.97)	9	85.19 (14.30)	84.88 -2.91 (3.82)	3.12 [-6.42, 12.66], 0.520	0.26 [-0.56, 1.07]
Week 120	14	89.88 (11.87)	92.86 2.42 (3.24)	7	84.52 (14.77)	83.33 -2.35 (4.20)	4.76 [-5.74, 15.27], 0.373	0.39 [-0.52, 1.31]
Week 132	11	86.36 (13.06)	87.12 -0.46 (3.44)	5	86.67 (9.50)	81.67 -4.71 (4.81)	4.25 [-7.37, 15.87], 0.473	0.37 [-0.70, 1.43]
Week 144	7	83.33 (13.61)	84.52 -4.28 (4.11)	7	80.95 (13.36)	79.76 -2.31 (4.31)	-1.97 [-13.53, 9.60], 0.738	-0.17 [-1.22, 0.88]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:35

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	82.56 (18.09)	NE (NE) -0.18 (1.09)	106	82.47 (17.70)	NE (NE) 0.25 (1.18)	-0.43 [-3.60, 2.75], 0.791	-0.04 [-0.30, 0.23]
Day 29	109	82.75 (18.12)	84.86 2.07 (1.44)	99	82.49 (17.92)	81.82 -0.53 (1.50)	2.60 [-1.48, 6.68], 0.211	0.17 [-0.10, 0.45]
Week 12	110	82.60 (18.28)	84.02 1.27 (1.43)	99	82.24 (18.04)	82.77 0.58 (1.50)	0.69 [-3.39, 4.77], 0.740	0.05 [-0.23, 0.32]
Week 24	109	82.52 (18.38)	84.05 1.32 (1.44)	99	82.32 (17.95)	81.79 -1.07 (1.50)	2.39 [-1.69, 6.48], 0.251	0.16 [-0.11, 0.43]
Week 36	106	82.89 (18.02)	83.75 0.51 (1.45)	91	82.97 (16.89)	81.53 -1.26 (1.54)	1.77 [-2.39, 5.93], 0.404	0.12 [-0.16, 0.40]
Week 48	100	83.03 (18.11)	84.86 0.93 (1.47)	84	83.93 (15.46)	83.83 0.06 (1.58)	0.87 [-3.37, 5.11], 0.687	0.06 [-0.23, 0.35]
Week 60	101	83.69 (16.10)	84.30 0.38 (1.47)	79	83.85 (15.76)	83.76 -0.39 (1.61)	0.78 [-3.50, 5.06], 0.722	0.05 [-0.24, 0.35]
Week 72	101	82.29 (18.27)	81.49 -1.39 (1.47)	75	83.67 (15.83)	83.89 0.37 (1.64)	-1.76 [-6.08, 2.56], 0.425	-0.12 [-0.42, 0.18]
Week 84	100	83.44 (17.42)	84.92 1.00 (1.47)	69	83.45 (15.88)	82.49 -0.94 (1.68)	1.94 [-2.44, 6.33], 0.385	0.14 [-0.17, 0.44]
Week 96	92	83.09 (18.27)	80.77 -2.24 (1.51)	59	83.90 (14.26)	84.46 -0.06 (1.77)	-2.18 [-6.74, 2.38], 0.348	-0.16 [-0.48, 0.17]
Week 108	75	81.93 (19.33)	79.70 -2.99 (1.60)	50	83.67 (14.28)	80.83 -2.29 (1.87)	-0.70 [-5.53, 4.13], 0.777	-0.05 [-0.41, 0.31]
Week 120	70	81.46 (18.38)	84.33 0.84 (1.64)	49	84.86 (13.99)	85.71 1.06 (1.89)	-0.22 [-5.13, 4.69], 0.929	-0.02 [-0.38, 0.35]
Week 132	58	81.32 (18.29)	82.90 0.48 (1.74)	34	84.07 (14.85)	88.24 3.72 (2.15)	-3.23 [-8.67, 2.20], 0.243	-0.25 [-0.67, 0.18]
Week 144	45	79.79 (19.94)	80.19 -2.39 (1.91)	31	85.22 (16.20)	86.83 1.17 (2.23)	-3.57 [-9.34, 2.20], 0.225	-0.28 [-0.74, 0.18]
Week 156	43	80.81 (20.94)	81.14 -0.45 (1.94)	25	86.33 (16.65)	88.22 3.46 (2.43)	-3.91 [-10.03, 2.21], 0.211	-0.31 [-0.81, 0.18]
Week 168	44	82.22 (18.94)	83.02 0.76 (1.92)	28	83.93 (16.03)	84.82 0.99 (2.32)	-0.23 [-6.14, 5.67], 0.938	-0.02 [-0.49, 0.46]
Week 180	34	79.66 (21.54)	80.39 -1.11 (2.13)	17	88.24 (9.80)	84.31 -0.93 (2.88)	-0.18 [-7.26, 6.91], 0.960	-0.01 [-0.60, 0.57]
Week 192	23	76.81 (24.09)	75.72 -3.53 (2.53)	14	86.90 (10.70)	82.14 0.84 (3.11)	-4.38 [-12.34, 3.59], 0.281	-0.36 [-1.03, 0.31]
Week 204	18	77.78 (25.88)	82.41 1.30 (2.79)	10	85.83 (11.15)	78.33 -0.32 (3.60)	1.63 [-7.36, 10.62], 0.722	0.14 [-0.64, 0.91]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:35

TABLE 5.3.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Cognitive Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	99 (66.9%)	49 (33.1%)	15.04 (1.54)	5.55 [2.99; 5.78]	1.26 [0.94; 1.70]	0.1200	0.6370
Conventional NSAA + ADT	148	83 (56.1%)	65 (43.9%)	12.35 (0.92)	7.89 [5.52; 13.93]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	34 (72.3%)	13 (27.7%)	12.13 (1.84)	8.26 [2.79; 13.83]	1.09 [0.65; 1.83]	0.7427	0.6370
Conventional NSAA + ADT	47	26 (55.3%)	21 (44.7%)	12.80 (2.16)	5.52 [2.79; 16.76]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	27 (75.0%)	9 (25.0%)	9.81 (2.33)	2.92 [1.08; 5.78]	1.41 [0.83; 2.42]	0.2055	0.2210
Conventional NSAA + ADT	50	29 (58.0%)	21 (42.0%)	13.16 (1.98)	5.65 [2.86; 18.30]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	22 (75.9%)	7 (24.1%)	6.80 (1.24)	3.78 [1.15; 8.80]	1.87 [0.90; 3.86]	0.0876	0.2210
Conventional NSAA + ADT	24	11 (45.8%)	13 (54.2%)	4.30 (0.50)	6.21 [2.60; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	84 (64.6%)	46 (35.4%)	16.79 (1.66)	5.75 [5.55; 14.09]	1.06 [0.77; 1.47]	0.7162	0.2210
Conventional NSAA + ADT	121	69 (57.0%)	52 (43.0%)	11.87 (1.01)	7.20 [5.39; 11.79]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:36

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	88.17 (15.54)	NE (NE)	-9.90 (1.12)	131	89.95 (13.97)	NE (NE)	-4.97 (1.15)	-4.93 [-8.10, -1.76], 0.002	-0.38 [-0.62, -0.13]
Day 29	125	88.13 (15.67)	83.20 (18.15)	-5.16 (1.42)	122	89.62 (14.27)	87.98 (16.91)	-1.47 (1.43)	-3.69 [-7.64, 0.26], 0.067	-0.23 [-0.48, 0.02]
Week 12	124	87.77 (15.78)	81.99 (17.98)	-6.46 (1.42)	124	89.92 (14.23)	86.83 (15.94)	-2.58 (1.42)	-3.88 [-7.83, 0.08], 0.055	-0.24 [-0.49, 0.01]
Week 24	120	88.06 (15.90)	80.42 (18.54)	-8.44 (1.44)	125	89.60 (14.15)	85.07 (17.17)	-4.43 (1.42)	-4.01 [-7.98, -0.05], 0.047	-0.25 [-0.50, 0.00]
Week 36	117	88.46 (15.70)	79.06 (19.59)	-10.23 (1.44)	117	89.89 (14.18)	84.33 (17.27)	-5.04 (1.45)	-5.19 [-9.20, -1.17], 0.011	-0.33 [-0.59, -0.07]
Week 48	108	88.23 (16.09)	80.09 (17.72)	-9.75 (1.48)	112	89.58 (14.17)	85.27 (18.41)	-4.39 (1.46)	-5.36 [-9.44, -1.28], 0.010	-0.35 [-0.61, -0.08]
Week 60	110	89.24 (15.07)	78.79 (19.14)	-10.80 (1.47)	102	89.64 (14.60)	84.48 (17.75)	-5.31 (1.50)	-5.48 [-9.61, -1.36], 0.009	-0.36 [-0.63, -0.09]
Week 72	109	88.84 (15.89)	78.44 (17.90)	-11.32 (1.47)	93	89.25 (14.67)	87.46 (16.05)	-1.90 (1.54)	-9.42 [-13.61, -5.24], <.001	-0.62 [-0.90, -0.34]
Week 84	108	89.60 (15.35)	81.48 (19.25)	-8.84 (1.48)	86	89.73 (14.72)	86.05 (15.73)	-4.05 (1.58)	-4.79 [-9.03, -0.55], 0.027	-0.32 [-0.60, -0.03]
Week 96	100	89.17 (15.96)	77.17 (21.01)	-12.79 (1.51)	76	89.69 (14.65)	86.84 (15.23)	-4.04 (1.63)	-8.75 [-13.11, -4.39], <.001	-0.60 [-0.90, -0.29]
Week 108	82	88.62 (16.95)	77.85 (19.43)	-11.85 (1.59)	63	90.74 (13.31)	86.24 (15.71)	-3.45 (1.74)	-8.40 [-13.03, -3.78], <.001	-0.59 [-0.93, -0.26]
Week 120	76	89.04 (16.90)	81.14 (18.33)	-9.34 (1.63)	58	89.37 (13.50)	83.33 (17.10)	-5.25 (1.78)	-4.09 [-8.83, 0.65], 0.090	-0.29 [-0.64, 0.05]
Week 132	66	88.13 (17.73)	79.80 (17.91)	-10.08 (1.70)	47	90.07 (12.84)	81.56 (23.37)	-6.73 (1.91)	-3.35 [-8.38, 1.68], 0.192	-0.25 [-0.62, 0.13]
Week 144	50	86.27 (18.77)	78.00 (21.15)	-12.26 (1.87)	42	89.68 (14.23)	81.35 (20.23)	-6.92 (1.99)	-5.33 [-10.70, 0.03], 0.051	-0.40 [-0.82, 0.01]
Week 156	46	86.52 (17.94)	81.16 (15.95)	-10.03 (1.93)	34	92.16 (11.77)	87.75 (16.05)	-3.63 (2.17)	-6.40 [-12.12, -0.68], 0.028	-0.49 [-0.94, -0.04]
Week 168	49	86.67 (17.50)	81.29 (17.88)	-9.25 (1.89)	33	90.91 (11.85)	84.85 (18.80)	-5.92 (2.18)	-3.34 [-9.02, 2.34], 0.249	-0.26 [-0.70, 0.19]
Week 180	40	87.08 (17.90)	82.08 (15.28)	-10.45 (2.03)	20	93.33 (8.38)	84.17 (18.32)	-8.01 (2.69)	-2.44 [-9.10, 4.22], 0.472	-0.19 [-0.73, 0.34]
Week 192	24	86.81 (17.71)	77.08 (16.89)	-14.20 (2.48)	14	92.86 (8.56)	84.52 (23.99)	-6.74 (3.14)	-7.47 [-15.37, 0.44], 0.064	-0.61 [-1.28, 0.06]
Week 204	18	87.04 (19.43)	84.26 (15.63)	-7.02 (2.79)	11	93.94 (8.41)	81.82 (25.23)	-9.69 (3.51)	2.67 [-6.20, 11.53], 0.555	0.22 [-0.53, 0.97]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:36

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	86.51 (14.37)	NE (NE)	-7.53 (1.76)	40	89.17 (14.88)	NE (NE)	-4.29 (1.99)	-3.25 [-8.54, 2.05], 0.226	-0.26 [-0.70, 0.17]
Day 29	40	87.08 (14.37)	84.58 (16.18)	-2.58 (2.39)	38	89.04 (15.15)	87.72 (13.25)	-0.87 (2.45)	-1.71 [-8.47, 5.05], 0.620	-0.11 [-0.56, 0.33]
Week 12	40	86.67 (14.22)	83.33 (15.56)	-4.14 (2.39)	38	89.04 (15.15)	84.65 (15.20)	-3.73 (2.46)	-0.42 [-7.18, 6.35], 0.904	-0.03 [-0.47, 0.42]
Week 24	41	86.59 (14.54)	82.52 (17.06)	-5.23 (2.38)	38	88.60 (15.06)	79.82 (19.05)	-8.36 (2.46)	3.13 [-3.61, 9.87], 0.362	0.20 [-0.24, 0.65]
Week 36	42	86.51 (14.37)	79.37 (20.43)	-7.71 (2.36)	31	91.94 (10.43)	87.63 (12.15)	-2.33 (2.66)	-5.38 [-12.43, 1.67], 0.134	-0.35 [-0.82, 0.12]
Week 48	38	87.28 (14.20)	83.77 (16.66)	-4.16 (2.43)	26	91.36 (10.71)	83.97 (14.51)	-4.07 (2.81)	-0.09 [-7.42, 7.24], 0.981	-0.01 [-0.50, 0.49]
Week 60	36	86.11 (14.64)	82.41 (15.40)	-5.77 (2.48)	28	91.38 (10.56)	85.12 (16.57)	-3.84 (2.74)	-1.94 [-9.25, 5.38], 0.603	-0.13 [-0.62, 0.37]
Week 72	38	86.40 (14.93)	76.32 (20.00)	-10.85 (2.44)	26	92.31 (9.70)	85.90 (15.41)	-3.44 (2.83)	-7.41 [-14.81, -0.01], 0.050	-0.49 [-1.00, 0.01]
Week 84	36	84.72 (14.57)	79.63 (16.48)	-7.58 (2.50)	21	92.06 (10.03)	80.16 (17.17)	-7.29 (3.04)	-0.30 [-8.13, 7.54], 0.941	-0.02 [-0.56, 0.52]
Week 96	37	85.59 (14.25)	76.13 (17.37)	-10.56 (2.47)	20	92.50 (10.08)	80.83 (18.95)	-7.05 (3.10)	-3.52 [-11.39, 4.36], 0.381	-0.24 [-0.79, 0.31]
Week 108	32	86.36 (14.70)	80.73 (16.99)	-6.89 (2.57)	17	92.16 (10.40)	80.39 (19.75)	-6.86 (3.28)	-0.03 [-8.28, 8.21], 0.994	0.00 [-0.59, 0.59]
Week 120	28	85.12 (15.27)	77.98 (20.31)	-7.99 (2.70)	14	90.48 (10.77)	84.52 (20.11)	-2.86 (3.50)	-5.13 [-13.88, 3.62], 0.250	-0.37 [-1.02, 0.28]
Week 132	19	87.72 (14.53)	76.32 (15.03)	-10.03 (3.06)	6	91.67 (9.13)	75.00 (22.97)	-10.01 (5.00)	-0.02 [-11.55, 11.51], 0.997	0.00 [-0.92, 0.92]
Week 144	17	83.33 (16.67)	74.51 (17.79)	-13.36 (3.28)	6	88.89 (8.61)	83.33 (18.26)	-1.66 (4.97)	-11.71 [-23.43, 0.02], 0.050	-0.90 [-1.86, 0.07]
Week 156	11	89.39 (13.48)	81.82 (17.41)	-8.46 (3.80)	2	91.67 (11.79)	66.67 (0.00)	-3.50 (8.24)	-4.96 [-22.70, 12.79], 0.584	-0.39 [-1.91, 1.12]
Week 168	9	87.04 (13.89)	83.33 (11.79)	-7.69 (4.12)	5	90.00 (9.13)	86.67 (13.94)	1.55 (5.41)	-9.25 [-22.64, 4.15], 0.176	-0.71 [-1.83, 0.42]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:37

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	92.47 (12.05)	NE (NE)	-12.07 (2.12)	43	91.09 (15.15)	NE (NE)	-8.82 (1.84)	-3.25 [-8.84, 2.34], 0.251	-0.27 [-0.73, 0.20]
Day 29	30	92.22 (12.17)	85.56 (15.62)	-6.72 (2.83)	40	90.42 (15.51)	85.83 (19.45)	-4.84 (2.44)	-1.88 [-9.26, 5.49], 0.615	-0.12 [-0.59, 0.35]
Week 12	29	91.95 (12.30)	81.03 (17.09)	-10.88 (2.86)	42	90.87 (15.27)	86.11 (16.43)	-5.03 (2.40)	-5.86 [-13.23, 1.51], 0.118	-0.37 [-0.85, 0.10]
Week 24	27	92.59 (11.63)	81.48 (14.12)	-10.74 (2.93)	43	91.09 (15.15)	84.11 (18.17)	-7.15 (2.39)	-3.60 [-11.05, 3.85], 0.342	-0.23 [-0.71, 0.25]
Week 36	28	92.86 (11.50)	79.76 (18.90)	-13.13 (2.90)	40	92.08 (14.12)	86.67 (19.32)	-5.04 (2.44)	-8.09 [-15.56, -0.63], 0.034	-0.52 [-1.01, -0.03]
Week 48	26	93.59 (11.62)	83.97 (14.51)	-8.69 (2.97)	38	91.45 (14.24)	83.33 (20.13)	-7.32 (2.48)	-1.37 [-9.00, 6.25], 0.723	-0.09 [-0.59, 0.41]
Week 60	23	94.20 (11.90)	82.61 (14.63)	-9.52 (3.09)	35	91.20 (14.63)	81.90 (19.96)	-9.11 (2.54)	-0.41 [-8.30, 7.48], 0.919	-0.03 [-0.55, 0.50]
Week 72	25	94.00 (11.67)	81.33 (16.89)	-11.36 (3.01)	32	91.67 (14.66)	85.94 (19.91)	-5.34 (2.61)	-6.02 [-13.87, 1.83], 0.132	-0.40 [-0.92, 0.13]
Week 84	26	94.23 (11.49)	77.56 (23.07)	-15.44 (2.98)	25	93.33 (14.43)	81.33 (20.59)	-11.41 (2.83)	-4.03 [-12.10, 4.04], 0.326	-0.27 [-0.82, 0.28]
Week 96	24	94.44 (11.70)	75.69 (21.41)	-16.88 (3.05)	25	92.67 (14.50)	84.00 (21.24)	-8.56 (2.83)	-8.32 [-16.51, -0.14], 0.046	-0.56 [-1.13, 0.01]
Week 108	22	94.70 (11.94)	81.82 (16.19)	-11.32 (3.14)	21	92.06 (15.47)	84.13 (18.62)	-7.02 (3.00)	-4.30 [-12.84, 4.25], 0.323	-0.30 [-0.90, 0.31]
Week 120	19	93.86 (12.68)	82.46 (17.98)	-12.25 (3.28)	16	87.50 (17.74)	75.00 (23.57)	-11.09 (3.37)	-1.15 [-10.45, 8.15], 0.808	-0.08 [-0.75, 0.58]
Week 132	16	93.75 (13.44)	82.29 (15.48)	-13.02 (3.47)	14	88.10 (18.98)	63.10 (33.45)	-21.37 (3.53)	8.35 [-1.42, 18.13], 0.094	0.60 [-0.14, 1.33]
Week 144	14	92.86 (14.19)	77.38 (18.03)	-16.94 (3.63)	10	83.33 (20.79)	70.00 (25.82)	-11.38 (4.18)	-5.56 [-16.48, 5.37], 0.318	-0.40 [-1.22, 0.42]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:37

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	87.65 (17.04)	NE (NE)	-9.28 (2.00)	22	90.91 (13.34)	NE (NE)	-1.90 (2.28)	-7.38 [-13.47, -1.28], 0.019	-0.67 [-1.25, -0.09]
Day 29	26	87.82 (17.36)	78.85 (20.85)	-9.11 (2.71)	21	90.48 (13.51)	88.10 (11.95)	-1.38 (3.03)	-7.73 [-15.78, 0.32], 0.060	-0.54 [-1.13, 0.04]
Week 12	25	87.33 (17.53)	81.33 (17.56)	-6.32 (2.75)	21	90.48 (13.51)	86.51 (13.56)	-2.88 (3.03)	-3.44 [-11.56, 4.67], 0.403	-0.24 [-0.82, 0.34]
Week 24	25	87.33 (17.53)	80.00 (19.84)	-8.50 (2.76)	21	90.48 (13.51)	88.10 (15.94)	-1.17 (3.03)	-7.33 [-15.45, 0.80], 0.077	-0.51 [-1.10, 0.08]
Week 36	25	87.33 (17.53)	77.33 (15.12)	-11.22 (2.76)	17	90.20 (14.50)	84.31 (14.99)	-4.29 (3.25)	-6.92 [-15.36, 1.51], 0.107	-0.50 [-1.12, 0.13]
Week 48	21	86.51 (17.97)	78.57 (17.59)	-9.70 (2.92)	16	88.54 (14.55)	86.46 (13.90)	-1.21 (3.32)	-8.49 [-17.22, 0.25], 0.057	-0.62 [-1.28, 0.05]
Week 60	22	87.88 (17.95)	79.55 (19.88)	-10.73 (2.87)	16	88.54 (14.55)	86.46 (12.50)	-1.23 (3.32)	-9.50 [-18.17, -0.83], 0.032	-0.69 [-1.35, -0.03]
Week 72	21	88.89 (17.74)	78.57 (15.04)	-11.11 (2.92)	12	88.89 (14.79)	86.11 (11.96)	-1.29 (3.67)	-9.82 [-19.07, -0.58], 0.037	-0.74 [-1.47, 0.00]
Week 84	19	86.84 (18.07)	83.33 (13.61)	-6.94 (3.02)	13	89.74 (14.50)	88.46 (10.51)	0.16 (3.57)	-7.11 [-16.34, 2.13], 0.131	-0.53 [-1.25, 0.19]
Week 96	20	87.50 (17.83)	79.17 (19.40)	-10.91 (2.97)	12	88.89 (14.79)	86.11 (11.96)	-2.20 (3.67)	-8.72 [-18.03, 0.59], 0.066	-0.65 [-1.39, 0.08]
Week 108	17	86.11 (18.30)	79.41 (13.86)	-10.34 (3.14)	9	88.89 (16.67)	85.19 (13.03)	-3.98 (4.08)	-6.36 [-16.51, 3.78], 0.218	-0.49 [-1.31, 0.33]
Week 120	14	90.48 (18.16)	82.14 (16.62)	-6.99 (3.36)	7	88.10 (18.54)	90.48 (13.11)	-0.16 (4.50)	-6.83 [-17.89, 4.24], 0.226	-0.54 [-1.46, 0.38]
Week 132	11	87.88 (19.85)	74.24 (15.57)	-13.27 (3.67)	5	93.33 (9.13)	90.00 (14.91)	-0.11 (5.24)	-13.16 [-25.76, -0.56], 0.041	-1.04 [-2.16, 0.07]
Week 144	7	80.95 (22.42)	83.33 (13.61)	-5.45 (4.52)	7	85.71 (17.82)	83.33 (13.61)	-4.94 (4.52)	-0.50 [-12.95, 11.94], 0.936	-0.04 [-1.09, 1.01]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:37

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	86.52 (15.44)	NE (NE) -8.46 (1.21)	106	88.99 (13.97)	NE (NE) -3.90 (1.30)	-4.56 [-8.06, -1.05], 0.011	-0.34 [-0.61, -0.08]
Day 29	109	86.70 (15.51)	84.10 (17.33) -2.95 (1.53)	99	88.89 (14.29)	88.72 0.10 (15.40) (1.60)	-3.06 [-7.41, 1.30], 0.168	-0.19 [-0.46, 0.08]
Week 12	110	86.36 (15.51)	82.88 (17.55) -4.56 (1.53)	99	89.06 (14.32)	86.36 -2.01 (16.04) (1.60)	-2.55 [-6.91, 1.80], 0.250	-0.16 [-0.43, 0.11]
Week 24	109	86.54 (15.79)	81.04 (18.77) -6.67 (1.53)	99	88.38 (14.18)	82.83 -5.52 (17.89) (1.60)	-1.16 [-5.51, 3.20], 0.602	-0.07 [-0.34, 0.20]
Week 36	106	86.79 (15.55)	79.40 (21.03) -8.41 (1.54)	91	89.56 (13.06)	84.43 -4.38 (15.28) (1.64)	-4.03 [-8.46, 0.40], 0.074	-0.25 [-0.54, 0.03]
Week 48	99	86.83 (15.77)	80.81 (18.19) -7.97 (1.57)	84	89.48 (13.14)	85.52 -3.80 (17.31) (1.68)	-4.16 [-8.68, 0.35], 0.071	-0.27 [-0.56, 0.03]
Week 60	101	87.29 (14.75)	79.04 (18.81) -9.13 (1.56)	79	89.79 (13.39)	85.44 -4.23 (17.17) (1.71)	-4.90 [-9.44, -0.35], 0.035	-0.32 [-0.61, -0.02]
Week 72	101	86.63 (15.81)	76.90 (19.43) -11.08 (1.56)	75	89.33 (13.32)	87.78 -1.27 (14.58) (1.73)	-9.81 [-14.40, -5.23], <.001	-0.64 [-0.94, -0.33]
Week 84	99	87.17 (15.33)	81.48 (18.12) -7.43 (1.57)	69	89.13 (13.66)	85.51 -2.93 (15.10) (1.77)	-4.50 [-9.15, 0.15], 0.058	-0.30 [-0.61, 0.01]
Week 96	93	86.74 (15.65)	76.70 (19.98) -11.20 (1.59)	59	89.55 (13.45)	86.16 -3.60 (14.57) (1.85)	-7.60 [-12.41, -2.79], 0.002	-0.51 [-0.84, -0.18]
Week 108	75	86.44 (16.60)	77.56 (20.41) -10.51 (1.69)	50	91.00 (10.76)	85.33 -3.19 (16.71) (1.96)	-7.32 [-12.42, -2.22], 0.005	-0.51 [-0.87, -0.15]
Week 120	71	85.92 (16.82)	79.34 (19.61) -8.19 (1.72)	49	90.48 (10.21)	85.37 -3.57 (15.07) (1.97)	-4.62 [-9.78, 0.53], 0.079	-0.32 [-0.69, 0.04]
Week 132	58	86.49 (17.23)	79.02 (18.09) -8.42 (1.83)	34	90.69 (9.35)	86.76 -2.75 (14.08) (2.23)	-5.66 [-11.34, 0.01], 0.051	-0.42 [-0.85, 0.01]
Week 144	46	84.04 (18.38)	76.09 (21.84) -11.46 (1.99)	31	92.47 (8.43)	84.95 -5.90 (17.93) (2.33)	-5.56 [-11.64, 0.51], 0.073	-0.41 [-0.87, 0.05]
Week 156	42	86.05 (17.03)	80.56 (17.23) -8.80 (2.03)	25	94.00 (8.16)	90.67 -2.11 (12.80) (2.55)	-6.69 [-13.14, -0.24], 0.042	-0.51 [-1.01, 0.00]
Week 168	44	85.93 (16.65)	80.30 (17.71) -8.71 (2.00)	28	92.86 (8.40)	86.90 -5.44 (17.19) (2.43)	-3.27 [-9.50, 2.95], 0.303	-0.25 [-0.72, 0.23]
Week 180	34	88.73 (16.78)	80.88 (16.48) -9.42 (2.19)	17	93.14 (8.45)	86.27 -5.28 (18.85) (2.96)	-4.14 [-11.34, 3.05], 0.259	-0.33 [-0.92, 0.26]
Week 192	23	87.68 (18.27)	77.54 (17.12) -11.83 (2.54)	14	91.67 (8.65)	84.52 -6.45 (23.99) (3.18)	-5.38 [-13.38, 2.61], 0.187	-0.44 [-1.11, 0.23]
Week 204	18	87.96 (19.64)	84.26 (15.63) -5.47 (2.80)	10	93.33 (8.61)	83.33 -7.90 (26.06) (3.71)	2.43 [-6.70, 11.55], 0.602	0.20 [-0.58, 0.97]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:37

TABLE 5.3.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – EORTC QLQ-C30 - Social Functioning (Threshold of 10 points) (Months) - mITT (Low Volume)

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	148	96 (64.9%)	52 (35.1%)	16.02 (1.33)	8.54 [5.78; 13.83]	1.21 [0.90; 1.63]	0.2116	0.8333
Conventional NSAA + ADT	148	79 (53.4%)	69 (46.6%)	13.62 (0.92)	11.04 [8.31; 16.82]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	33 (70.2%)	14 (29.8%)	13.82 (2.03)	8.30 [2.86; 16.53]	1.29 [0.75; 2.21]	0.3640	0.8333
Conventional NSAA + ADT	47	23 (48.9%)	24 (51.1%)	11.51 (1.33)	13.60 [5.55; 20.24]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	28 (77.8%)	8 (22.2%)	7.58 (1.23)	5.68 [2.73; 8.34]	1.99 [1.16; 3.40]	0.0105	0.2528
Conventional NSAA + ADT	50	28 (56.0%)	22 (44.0%)	12.69 (1.52)	11.01 [3.09; 16.82]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	18 (62.1%)	11 (37.9%)	12.25 (1.69)	8.54 [5.52; 22.08]	1.03 [0.50; 2.15]	0.9316	0.2528
Conventional NSAA + ADT	24	12 (50.0%)	12 (50.0%)	7.16 (0.90)	8.28 [2.89; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	83 (63.8%)	47 (36.2%)	17.09 (1.45)	11.07 [5.65; 16.69]	1.16 [0.83; 1.62]	0.3784	0.2528
Conventional NSAA + ADT	121	62 (51.2%)	59 (48.8%)	13.83 (1.03)	11.24 [8.31; 19.19]			

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 Conventional 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; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:38

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)				Conventional NSAA + ADT (n=221)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	131	90.84 (15.22)	NE (NE)	-6.04 (1.12)	131	90.84 (15.77)	NE (NE)	-2.64 (1.17)	-3.40 [-6.58, -0.21], 0.037	-0.26 [-0.50, -0.01]
Day 29	124	90.80 (15.33)	90.19 (17.40)	-0.73 (1.54)	122	90.71 (16.04)	90.71 (16.33)	-0.33 (1.55)	-0.40 [-4.68, 3.88], 0.854	-0.02 [-0.27, 0.23]
Week 12	124	90.46 (15.50)	88.71 (17.85)	-2.24 (1.54)	124	90.46 (16.07)	89.38 (17.70)	-1.50 (1.54)	-0.74 [-5.01, 3.54], 0.735	-0.04 [-0.29, 0.21]
Week 24	120	91.11 (14.96)	85.83 (21.02)	-5.89 (1.56)	125	90.53 (16.03)	89.20 (17.10)	-1.84 (1.54)	-4.05 [-8.34, 0.25], 0.065	-0.24 [-0.49, 0.02]
Week 36	117	92.02 (13.94)	87.32 (20.37)	-5.27 (1.57)	117	90.46 (16.13)	87.32 (17.18)	-3.66 (1.57)	-1.61 [-5.97, 2.76], 0.470	-0.09 [-0.35, 0.16]
Week 48	109	93.12 (12.87)	87.77 (19.98)	-5.62 (1.61)	112	90.92 (16.12)	89.14 (16.55)	-2.21 (1.60)	-3.41 [-7.86, 1.04], 0.133	-0.20 [-0.47, 0.06]
Week 60	110	92.12 (14.23)	85.76 (20.67)	-6.48 (1.60)	102	90.29 (16.59)	89.22 (16.85)	-1.84 (1.65)	-4.64 [-9.15, -0.13], 0.044	-0.28 [-0.55, -0.01]
Week 72	109	92.66 (13.50)	87.16 (20.74)	-6.11 (1.61)	93	91.04 (16.22)	87.28 (19.10)	-4.09 (1.70)	-2.02 [-6.61, 2.57], 0.388	-0.12 [-0.40, 0.16]
Week 84	109	93.12 (13.27)	87.00 (20.58)	-6.62 (1.61)	86	90.70 (16.49)	88.57 (17.39)	-3.20 (1.74)	-3.42 [-8.09, 1.24], 0.150	-0.21 [-0.49, 0.08]
Week 96	100	92.67 (13.67)	84.33 (22.07)	-8.29 (1.65)	76	90.13 (16.59)	90.13 (17.04)	-2.39 (1.82)	-5.90 [-10.74, -1.07], 0.017	-0.36 [-0.66, -0.06]
Week 108	82	93.09 (13.08)	86.18 (23.69)	-6.60 (1.77)	63	91.80 (15.80)	87.57 (17.95)	-4.97 (1.95)	-1.63 [-6.80, 3.53], 0.535	-0.10 [-0.43, 0.23]
Week 120	76	93.42 (12.79)	85.53 (23.62)	-8.10 (1.82)	58	91.09 (16.58)	89.08 (17.26)	-2.31 (2.01)	-5.78 [-11.11, -0.46], 0.033	-0.37 [-0.71, -0.02]
Week 132	66	91.67 (14.40)	84.60 (21.94)	-7.14 (1.91)	47	90.07 (17.60)	84.40 (23.67)	-6.05 (2.18)	-1.09 [-6.78, 4.59], 0.706	-0.07 [-0.45, 0.30]
Week 144	51	89.54 (15.62)	82.03 (25.13)	-8.37 (2.11)	42	90.48 (18.09)	86.51 (20.24)	-3.46 (2.28)	-4.91 [-10.99, 1.18], 0.114	-0.33 [-0.74, 0.08]
Week 156	47	91.49 (14.27)	88.65 (19.07)	-4.28 (2.17)	34	94.61 (12.79)	89.22 (20.05)	-2.35 (2.51)	-1.93 [-8.43, 4.58], 0.562	-0.13 [-0.57, 0.31]
Week 168	49	91.00 (15.14)	83.67 (21.11)	-9.00 (2.14)	33	92.93 (16.68)	91.41 (13.90)	-1.02 (2.52)	-7.98 [-14.46, -1.49], 0.016	-0.54 [-0.99, -0.09]
Week 180	40	91.67 (14.12)	86.25 (17.66)	-8.86 (2.32)	20	96.67 (14.91)	90.83 (14.78)	-3.64 (3.19)	-5.22 [-12.93, 2.50], 0.185	-0.36 [-0.90, 0.18]
Week 192	24	88.89 (16.05)	88.19 (18.70)	-6.53 (2.89)	14	95.24 (17.82)	94.05 (12.42)	-0.36 (3.70)	-6.17 [-15.45, 3.11], 0.192	-0.43 [-1.10, 0.24]
Week 204	18	90.74 (14.26)	93.52 (16.31)	-2.51 (3.26)	11	93.94 (20.10)	90.91 (15.57)	-2.24 (4.12)	-0.27 [-10.59, 10.05], 0.959	-0.02 [-0.77, 0.73]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:39

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)				Conventional NSAA + ADT (n=92)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	42	88.49 (23.42)	NE (NE)	-8.16 (2.11)	40	90.00 (15.00)	NE (NE)	-2.61 (2.43)	-5.55 [-11.96, 0.85], 0.089	-0.37 [-0.81, 0.06]
Day 29	40	88.33 (23.93)	87.92 (20.32)	-0.43 (3.04)	38	89.91 (15.27)	89.04 (20.61)	-1.19 (3.11)	0.76 [-7.80, 9.32], 0.861	0.04 [-0.40, 0.48]
Week 12	40	88.33 (23.93)	83.33 (27.22)	-6.15 (3.04)	38	90.35 (14.82)	89.47 (14.72)	-0.51 (3.12)	-5.64 [-14.21, 2.92], 0.196	-0.29 [-0.74, 0.16]
Week 24	41	88.62 (23.70)	87.40 (21.01)	-2.02 (3.02)	38	89.91 (15.27)	85.96 (25.27)	-4.15 (3.12)	2.13 [-6.40, 10.66], 0.624	0.11 [-0.33, 0.55]
Week 36	42	88.49 (23.42)	78.17 (28.63)	-10.79 (2.99)	31	90.86 (14.17)	87.10 (17.59)	-3.63 (3.36)	-7.17 [-16.02, 1.69], 0.112	-0.37 [-0.84, 0.10]
Week 48	38	88.60 (24.23)	81.14 (24.25)	-7.86 (3.09)	26	90.74 (14.12)	87.18 (17.83)	-2.91 (3.58)	-4.96 [-14.26, 4.35], 0.296	-0.26 [-0.76, 0.24]
Week 60	36	89.35 (22.94)	81.94 (25.32)	-8.49 (3.14)	28	92.53 (13.05)	82.74 (21.98)	-8.78 (3.49)	0.29 [-8.96, 9.54], 0.951	0.02 [-0.48, 0.51]
Week 72	38	88.60 (24.23)	81.14 (23.30)	-7.84 (3.09)	26	93.59 (10.62)	89.10 (16.29)	-2.86 (3.60)	-4.98 [-14.34, 4.38], 0.296	-0.26 [-0.76, 0.24]
Week 84	36	91.67 (21.27)	82.41 (25.80)	-8.88 (3.15)	21	92.06 (11.33)	87.30 (23.51)	-4.49 (3.89)	-4.39 [-14.22, 5.44], 0.380	-0.24 [-0.78, 0.30]
Week 96	37	91.44 (21.02)	79.73 (24.89)	-10.77 (3.12)	20	92.50 (11.44)	90.00 (18.26)	-2.02 (3.97)	-8.75 [-18.66, 1.16], 0.083	-0.47 [-1.02, 0.08]
Week 108	32	90.91 (22.08)	81.77 (27.55)	-8.82 (3.27)	17	92.16 (11.96)	87.25 (26.04)	-4.84 (4.23)	-3.98 [-14.48, 6.52], 0.457	-0.22 [-0.81, 0.37]
Week 120	28	86.90 (23.73)	78.57 (26.78)	-8.93 (3.46)	14	94.05 (10.56)	91.67 (18.20)	-2.02 (4.59)	-6.91 [-18.25, 4.44], 0.232	-0.38 [-1.03, 0.26]
Week 132	18	91.23 (14.02)	79.63 (22.55)	-10.03 (4.06)	6	91.67 (13.94)	77.78 (25.09)	-9.40 (6.61)	-0.63 [-15.86, 14.59], 0.935	-0.04 [-0.96, 0.89]
Week 144	17	92.16 (13.33)	78.43 (25.53)	-13.88 (4.18)	6	91.67 (13.94)	88.89 (17.21)	-1.33 (6.61)	-12.55 [-27.87, 2.78], 0.108	-0.73 [-1.69, 0.22]
Week 156	11	95.45 (7.78)	83.33 (18.26)	-11.35 (5.50)	2	83.33 (23.57)	83.33 (23.57)	8.49 (11.43)	-19.83 [-45.84, 6.17], 0.135	-1.07 [-2.63, 0.49]
Week 168	9	94.44 (8.33)	87.04 (18.22)	-6.17 (5.70)	5	90.00 (14.91)	90.00 (14.91)	0.51 (7.18)	-6.69 [-24.74, 11.36], 0.467	-0.38 [-1.48, 0.72]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:39

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)				Conventional NSAA + ADT (n=68)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	93.55 (12.68)	NE (NE)	-9.27 (2.35)	43	91.09 (16.00)	NE (NE)	-4.70 (2.06)	-4.57 [-10.82, 1.68], 0.150	-0.33 [-0.80, 0.13]
Day 29	30	93.33 (12.84)	89.44 (17.77)	-3.46 (3.42)	40	90.83 (16.43)	90.42 (19.57)	-1.03 (2.95)	-2.43 [-11.33, 6.48], 0.592	-0.13 [-0.60, 0.35]
Week 12	29	93.10 (13.00)	89.08 (13.57)	-3.33 (3.46)	42	90.87 (16.13)	87.70 (21.80)	-3.86 (2.90)	0.54 [-8.36, 9.43], 0.906	0.03 [-0.45, 0.50]
Week 24	27	93.83 (12.36)	77.78 (21.68)	-15.29 (3.55)	43	91.09 (16.00)	91.09 (16.80)	-0.84 (2.88)	-14.46 [-23.47, -5.44], 0.002	-0.76 [-1.26, -0.27]
Week 36	28	94.05 (12.18)	79.17 (20.09)	-13.79 (3.51)	40	90.83 (16.43)	89.58 (17.58)	-2.59 (2.96)	-11.21 [-20.26, -2.15], 0.015	-0.59 [-1.08, -0.10]
Week 48	26	96.79 (9.45)	83.97 (16.65)	-10.80 (3.65)	38	90.60 (16.58)	88.16 (18.14)	-3.73 (3.02)	-7.08 [-16.47, 2.32], 0.139	-0.37 [-0.87, 0.13]
Week 60	23	96.38 (10.00)	82.61 (22.74)	-11.13 (3.80)	35	90.74 (16.64)	85.71 (20.27)	-6.21 (3.11)	-4.92 [-14.64, 4.81], 0.321	-0.26 [-0.79, 0.27]
Week 72	25	96.67 (9.62)	86.67 (17.35)	-7.32 (3.71)	32	92.71 (15.23)	86.98 (20.18)	-5.07 (3.20)	-2.26 [-11.89, 7.38], 0.645	-0.12 [-0.64, 0.40]
Week 84	26	96.79 (9.45)	82.05 (25.79)	-12.45 (3.66)	25	91.33 (16.75)	85.33 (26.49)	-7.37 (3.51)	-5.08 [-15.11, 4.96], 0.321	-0.27 [-0.82, 0.28]
Week 96	24	96.53 (9.80)	86.11 (18.17)	-7.38 (3.76)	25	90.67 (16.72)	90.00 (19.25)	-3.70 (3.52)	-3.68 [-13.89, 6.53], 0.479	-0.20 [-0.76, 0.36]
Week 108	22	96.21 (10.20)	85.61 (21.39)	-7.22 (3.87)	21	90.48 (17.14)	88.10 (19.82)	-4.93 (3.77)	-2.30 [-13.00, 8.40], 0.673	-0.13 [-0.72, 0.47]
Week 120	19	96.49 (8.92)	79.82 (24.58)	-14.24 (4.09)	16	87.50 (19.72)	86.46 (17.45)	-2.53 (4.28)	-11.71 [-23.56, 0.14], 0.053	-0.64 [-1.32, 0.04]
Week 132	16	97.92 (5.69)	90.63 (17.18)	-3.90 (4.43)	14	85.71 (20.52)	70.24 (28.63)	-15.78 (4.63)	11.88 [-1.13, 24.90], 0.073	0.64 [-0.10, 1.37]
Week 144	14	97.62 (6.05)	82.14 (20.11)	-10.14 (4.66)	10	83.33 (22.22)	80.00 (17.21)	-3.43 (5.49)	-6.71 [-21.44, 8.02], 0.371	-0.36 [-1.17, 0.46]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:39

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)				Conventional NSAA + ADT (n=46)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	87.65 (19.93)	NE (NE)	-3.72 (2.28)	22	93.94 (13.16)	NE (NE)	-2.93 (2.58)	-0.78 [-7.74, 6.17], 0.822	-0.06 [-0.63, 0.50]
Day 29	26	87.82 (20.31)	89.10	0.80 (3.08)	21	93.65 (13.41)	90.48 (19.42)	-2.81 (3.39)	3.61 [-5.50, 12.71], 0.435	0.22 [-0.35, 0.80]
Week 12	25	87.33 (20.57)	87.33 (26.91)	-0.35 (3.13)	21	93.65 (13.41)	90.48 (16.31)	-3.20 (3.39)	2.85 [-6.33, 12.03], 0.541	0.18 [-0.40, 0.76]
Week 24	25	87.33 (20.57)	86.67 (25.46)	-2.31 (3.14)	21	93.65 (13.41)	91.27 (15.47)	-2.43 (3.39)	0.12 [-9.07, 9.32], 0.979	0.01 [-0.57, 0.59]
Week 36	25	87.33 (20.57)	83.33 (24.53)	-6.16 (3.14)	17	92.16 (14.57)	86.27 (16.91)	-5.96 (3.62)	-0.20 [-9.70, 9.31], 0.968	-0.01 [-0.63, 0.60]
Week 48	21	88.10 (21.18)	91.27 (18.72)	1.04 (3.31)	16	91.67 (14.91)	91.67 (12.17)	-0.40 (3.71)	1.45 [-8.38, 11.27], 0.772	0.09 [-0.56, 0.74]
Week 60	22	88.64 (20.82)	88.64 (25.92)	-3.94 (3.25)	16	91.67 (14.91)	89.58 (15.96)	-2.42 (3.71)	-1.52 [-11.28, 8.23], 0.759	-0.10 [-0.74, 0.55]
Week 72	21	89.68 (20.73)	88.89 (17.74)	-3.67 (3.29)	12	95.83 (7.54)	93.06 (13.22)	-1.37 (4.12)	-2.30 [-12.78, 8.17], 0.665	-0.15 [-0.86, 0.56]
Week 84	19	94.74 (11.18)	88.60 (16.72)	-8.80 (3.45)	13	96.15 (7.31)	89.74 (14.50)	-6.36 (4.10)	-2.43 [-12.79, 7.92], 0.644	-0.16 [-0.87, 0.54]
Week 96	20	95.00 (10.95)	93.33 (11.34)	-3.66 (3.41)	12	95.83 (7.54)	90.28 (15.01)	-4.94 (4.19)	1.28 [-9.16, 11.73], 0.809	0.09 [-0.63, 0.80]
Week 108	17	96.30 (9.14)	95.10 (9.80)	-4.14 (3.72)	9	98.15 (5.56)	96.30 (7.35)	-4.65 (4.91)	0.51 [-10.90, 11.93], 0.929	0.04 [-0.77, 0.84]
Week 120	14	92.86 (12.60)	88.10 (17.82)	-5.64 (3.77)	7	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	2.56 (5.46)	-8.20 [-21.10, 4.70], 0.212	-0.55 [-1.48, 0.37]
Week 132	11	90.91 (13.67)	84.85 (24.10)	-7.15 (4.12)	5	100.00 (0.00)	93.33 (9.13)	-1.73 (6.19)	-5.41 [-20.19, 9.37], 0.472	-0.37 [-1.43, 0.70]
Week 144	7	90.48 (13.11)	90.48 (13.11)	-4.38 (4.94)	7	100.00 (0.00)	92.86 (13.11)	-4.44 (5.84)	0.06 [-15.39, 15.50], 0.994	0.00 [-1.04, 1.05]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:39

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	115	90.00 (18.04)	NE (NE) -6.17 (1.24)	106	89.78 (15.86)	NE (NE) -2.58 (1.35)	-3.60 [-7.21, 0.02], 0.051	-0.26 [-0.53, 0.00]
Day 29	108	89.91 (18.29)	89.81 -0.12 (18.21) (1.70)	99	89.73 (16.10)	90.24 0.08 (16.15) (1.78)	-0.20 [-5.03, 4.63], 0.935	-0.01 [-0.28, 0.26]
Week 12	110	89.70 (18.34)	86.97 -3.46 (20.62) (1.69)	99	89.56 (16.08)	89.90 0.03 (14.83) (1.78)	-3.50 [-8.32, 1.32], 0.155	-0.20 [-0.47, 0.08]
Week 24	109	90.37 (17.90)	88.23 -2.54 (19.29) (1.70)	99	89.39 (16.23)	86.70 -3.30 (20.89) (1.78)	0.76 [-4.06, 5.59], 0.756	0.04 [-0.23, 0.32]
Week 36	106	91.19 (17.09)	86.79 -4.91 (23.43) (1.71)	91	90.11 (15.71)	86.45 -3.86 (17.20) (1.83)	-1.05 [-5.97, 3.87], 0.676	-0.06 [-0.34, 0.22]
Week 48	100	91.50 (16.83)	85.50 -6.49 (22.80) (1.75)	84	90.87 (15.61)	88.49 -2.35 (16.96) (1.88)	-4.14 [-9.17, 0.90], 0.107	-0.24 [-0.53, 0.05]
Week 60	101	90.92 (16.92)	84.49 -6.32 (20.85) (1.74)	79	90.62 (15.88)	88.40 -2.58 (17.77) (1.92)	-3.75 [-8.83, 1.33], 0.148	-0.22 [-0.51, 0.08]
Week 72	101	90.76 (17.40)	84.65 -6.52 (23.18) (1.74)	75	90.44 (16.02)	87.11 -3.95 (18.50) (1.95)	-2.57 [-7.70, 2.56], 0.326	-0.15 [-0.45, 0.15]
Week 84	100	91.33 (17.32)	86.33 -5.34 (21.89) (1.75)	69	89.86 (16.22)	89.13 -1.81 (15.87) (2.01)	-3.53 [-8.75, 1.70], 0.185	-0.21 [-0.51, 0.10]
Week 96	93	90.68 (17.80)	80.11 -10.09 (25.09) (1.78)	59	89.55 (16.35)	90.11 -1.74 (16.99) (2.12)	-8.35 [-13.79, -2.92], 0.003	-0.50 [-0.83, -0.17]
Week 108	75	90.44 (18.42)	82.44 -7.90 (27.52) (1.91)	50	91.33 (15.15)	85.67 -5.94 (21.03) (2.25)	-1.96 [-7.75, 3.83], 0.507	-0.12 [-0.48, 0.24]
Week 120	71	90.14 (18.60)	83.80 -6.92 (25.82) (1.95)	49	91.84 (14.88)	89.12 -3.50 (18.18) (2.27)	-3.42 [-9.28, 2.45], 0.253	-0.21 [-0.58, 0.15]
Week 132	57	89.94 (15.59)	81.29 -8.78 (22.73) (2.11)	34	90.69 (16.51)	87.75 -3.84 (21.05) (2.60)	-4.94 [-11.51, 1.63], 0.140	-0.32 [-0.74, 0.11]
Week 144	47	87.94 (16.56)	79.43 -9.98 (27.63) (2.27)	31	90.86 (17.13)	87.63 -4.22 (21.50) (2.70)	-5.75 [-12.68, 1.18], 0.104	-0.37 [-0.83, 0.08]
Week 156	43	91.47 (14.26)	87.21 -5.15 (19.53) (2.34)	25	94.67 (13.37)	89.33 -2.95 (21.45) (2.99)	-2.19 [-9.61, 5.23], 0.562	-0.14 [-0.64, 0.35]
Week 168	44	90.74 (15.31)	83.71 -8.48 (22.30) (2.32)	28	92.26 (17.26)	92.26 -1.40 (13.21) (2.82)	-7.08 [-14.25, 0.08], 0.053	-0.46 [-0.94, 0.02]
Week 180	34	91.18 (14.35)	87.25 -7.58 (17.91) (2.57)	17	95.10 (16.42)	94.12 -1.95 (13.10) (3.53)	-5.63 [-14.17, 2.91], 0.196	-0.38 [-0.96, 0.21]
Week 192	23	88.41 (16.23)	86.23 -6.58 (19.24) (3.04)	14	94.05 (18.03)	92.86 -2.62 (12.60) (3.83)	-3.96 [-13.58, 5.67], 0.420	-0.27 [-0.93, 0.40]
Week 204	18	90.74 (14.26)	89.81 -3.97 (18.20) (3.36)	10	93.33 (21.08)	93.33 -0.47 (14.05) (4.44)	-3.50 [-14.41, 7.42], 0.530	-0.24 [-1.02, 0.54]

Note(s): A negative change from baseline value indicates deterioration in functioning/HRQoL. A positive contrast favours Enzalutamide + ADT over Conventional 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire core 30 items;
LSMean=least square mean; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference.
Source Data: ADC30. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:39

Anhang 4-Y: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

Studie ARCHES

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 (Low Volume)

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	143	62 (43.4%)	81 (56.6%)	10.41 (0.59)	11.33 [8.21; NE]	1.27 [0.86; 1.89]	0.2287	0.5780
Placebo + ADT	122	45 (36.9%)	77 (63.1%)	11.77 (0.62)	16.76 [11.14; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	9.74 (0.79)	NE [5.62; NE]	1.51 [0.75; 3.04]	0.2429	0.5780
Placebo + ADT	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	4.80 (0.22)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	16 (48.5%)	17 (51.5%)	10.45 (1.21)	11.33 [5.55; NE]	1.05 [0.47; 2.33]	0.9124	0.6396
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	10.68 (1.51)	16.33 [4.27; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	44 (39.3%)	68 (60.7%)	9.32 (0.54)	NE [8.31; NE]	1.24 [0.78; 1.95]	0.3602	0.6396
Placebo + ADT	99	34 (34.3%)	65 (65.7%)	11.87 (0.70)	NE [11.24; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	6.08 (0.40)	NE [2.86; NE]	1.76 [0.88; 3.50]	0.1035	0.6396
Placebo + ADT	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	12.98 (0.87)	NE [16.66; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.15).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:08

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	126	23.28 (25.22)	NE (NE)	-5.52 (1.30)	111	18.32 (23.78)	NE (NE)	-7.97 (1.44)	2.44 [-1.37, 6.25], 0.208	0.16 [-0.09, 0.42]
Week 13	125	23.47 (25.23)	17.60 (23.31)	-5.05 (1.68)	109	18.20 (23.95)	15.75 (20.64)	-4.08 (1.80)	-0.97 [-5.81, 3.87], 0.694	-0.05 [-0.31, 0.21]
Week 25	114	23.25 (25.34)	17.98 (24.00)	-4.24 (1.72)	105	18.73 (23.99)	15.87 (20.20)	-4.09 (1.82)	-0.14 [-5.08, 4.79], 0.955	-0.01 [-0.27, 0.26]
Week 37	119	23.11 (25.22)	17.37 (23.71)	-5.25 (1.71)	98	19.22 (24.33)	14.12 (20.50)	-6.22 (1.88)	0.96 [-4.02, 5.95], 0.705	0.05 [-0.22, 0.32]
Week 49	90	25.00 (26.71)	16.85 (24.42)	-7.02 (1.91)	80	20.00 (26.04)	13.13 (21.00)	-7.72 (2.04)	0.70 [-4.81, 6.20], 0.804	0.04 [-0.26, 0.34]
Week 61	62	24.73 (27.12)	18.82 (26.91)	-4.81 (2.28)	58	18.68 (24.99)	15.23 (21.24)	-5.65 (2.37)	0.84 [-5.63, 7.32], 0.798	0.05 [-0.31, 0.40]
Week 73	34	24.51 (26.98)	13.73 (25.45)	-9.32 (3.01)	31	19.35 (24.76)	9.68 (13.45)	-11.47 (3.16)	2.16 [-6.42, 10.73], 0.622	0.12 [-0.37, 0.61]
Week 85	17	30.39 (27.15)	22.55 (30.01)	-2.99 (4.33)	11	25.76 (32.80)	9.09 (15.57)	-16.54 (5.17)	13.56 [0.44, 26.67], 0.043	0.76 [-0.02, 1.55]

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 safety follow-up and the long-term follow-up visits and included and are re-mapped to consecutive assessment timepoints. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:08

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=51)				Placebo + ADT (n=53)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	20.37 (25.60)	NE (NE)	0.27 (1.96)	50	13.67 (22.76)	NE (NE)	-4.40 (1.89)	4.67 [-0.79, 10.13], 0.093	0.34 [-0.06, 0.75]
Week 13	42	21.03 (26.04)	19.44 (27.53)	-0.33 (3.14)	49	12.59 (21.66)	14.29 (23.57)	0.45 (2.92)	-0.78 [-9.28, 7.71], 0.856	-0.04 [-0.45, 0.37]
Week 25	42	21.83 (25.90)	17.46 (23.56)	-2.55 (3.14)	47	13.48 (22.69)	9.22 (18.65)	-5.80 (2.96)	3.25 [-5.30, 11.80], 0.455	0.16 [-0.26, 0.57]
Week 37	39	19.66 (25.33)	16.24 (21.79)	-2.57 (3.23)	47	13.48 (22.69)	15.25 (27.98)	-0.54 (2.97)	-2.03 [-10.71, 6.65], 0.646	-0.10 [-0.52, 0.33]
Week 49	30	23.33 (27.54)	18.89 (27.24)	-1.56 (3.71)	36	10.19 (17.94)	5.09 (11.14)	-7.50 (3.42)	5.95 [-4.16, 16.06], 0.248	0.28 [-0.21, 0.77]
Week 61	24	25.69 (29.48)	24.31 (29.89)	2.95 (4.21)	24	11.11 (19.45)	9.03 (17.71)	-4.87 (4.13)	7.82 [-4.01, 19.66], 0.194	0.37 [-0.20, 0.94]
Week 73	16	25.00 (33.33)	25.00 (31.03)	5.66 (5.09)	14	13.10 (23.73)	7.14 (12.60)	-8.13 (5.32)	13.80 [-0.83, 28.42], 0.064	0.66 [-0.08, 1.39]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:08

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	33.93 (25.45)	NE (NE)	0.03 (2.43)	22	21.97 (23.22)	NE (NE)	-7.19 (3.08)	7.22 [-0.67, 15.11], 0.072	0.50 [-0.06, 1.07]
Week 13	27	33.95 (25.94)	35.19 (25.46)	3.59 (4.45)	22	21.97 (23.22)	19.70 (22.20)	-5.37 (4.95)	8.97 [-4.35, 22.28], 0.186	0.37 [-0.19, 0.94]
Week 25	27	32.72 (25.10)	27.16 (25.38)	-2.81 (4.43)	20	21.67 (23.01)	12.50 (22.21)	-13.51 (5.19)	10.69 [-2.92, 24.31], 0.123	0.45 [-0.14, 1.03]
Week 37	26	32.69 (25.60)	32.05 (25.79)	1.06 (4.51)	16	22.92 (23.47)	19.79 (22.13)	-5.72 (5.75)	6.78 [-7.76, 21.32], 0.359	0.28 [-0.34, 0.91]
Week 49	22	33.33 (27.70)	25.00 (23.99)	-6.01 (4.90)	11	24.24 (26.21)	24.24 (30.15)	-0.87 (6.87)	-5.14 [-21.90, 11.62], 0.546	-0.22 [-0.94, 0.51]
Week 61	18	31.48 (27.94)	30.56 (26.97)	0.40 (5.38)	10	23.33 (27.44)	26.67 (30.63)	-0.73 (7.26)	1.13 [-16.77, 19.04], 0.901	0.05 [-0.73, 0.82]
Week 73	13	30.77 (29.54)	33.33 (39.67)	3.93 (6.31)	9	22.22 (28.87)	9.26 (12.11)	-16.93 (7.68)	20.87 [1.19, 40.54], 0.038	0.87 [-0.02, 1.75]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:09

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	98	19.39 (23.29)	NE (NE)	-5.65 (1.41)	90	15.56 (23.28)	NE (NE)	-6.46 (1.45)	0.80 [-3.18, 4.79], 0.692	0.06 [-0.23, 0.34]
Week 13	96	19.79 (23.36)	13.54 (21.81)	-5.67 (1.75)	87	14.75 (22.93)	13.60 (19.94)	-2.67 (1.84)	-3.00 [-8.00, 1.99], 0.238	-0.17 [-0.46, 0.12]
Week 25	87	19.35 (23.55)	13.79 (20.05)	-4.82 (1.80)	88	15.91 (23.42)	13.64 (19.34)	-3.53 (1.83)	-1.29 [-6.33, 3.75], 0.615	-0.08 [-0.37, 0.22]
Week 37	87	19.16 (23.09)	12.45 (20.21)	-6.83 (1.81)	84	16.47 (23.78)	10.91 (17.45)	-6.72 (1.86)	-0.11 [-5.21, 4.98], 0.965	-0.01 [-0.31, 0.29]
Week 49	64	21.61 (24.97)	15.10 (24.44)	-4.99 (2.05)	69	17.39 (25.48)	9.18 (16.55)	-9.00 (2.01)	4.01 [-1.62, 9.64], 0.163	0.24 [-0.10, 0.58]
Week 61	45	22.96 (26.42)	16.30 (25.74)	-4.70 (2.43)	47	15.96 (23.81)	11.70 (18.69)	-5.51 (2.38)	0.81 [-5.89, 7.52], 0.812	0.05 [-0.36, 0.46]
Week 73	28	23.81 (28.48)	11.90 (20.21)	-7.71 (3.04)	26	17.95 (24.46)	8.97 (13.52)	-7.31 (3.11)	-0.40 [-8.96, 8.16], 0.927	-0.02 [-0.56, 0.51]
Week 85	13	32.05 (29.24)	16.67 (15.21)	-4.86 (4.60)	10	16.67 (28.33)	10.00 (16.10)	-10.47 (4.88)	5.61 [-7.65, 18.87], 0.407	0.34 [-0.49, 1.17]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:09

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=49)				Placebo + ADT (n=51)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	45	22.22 (27.75)	NE (NE)	-4.79 (2.09)	49	17.01 (24.17)	NE (NE)	-4.26 (2.03)	-0.54 [-6.31, 5.24], 0.855	-0.04 [-0.44, 0.37]
Week 13	44	22.73 (27.86)	17.42 (24.89)	-3.97 (3.01)	49	17.01 (24.17)	16.33 (23.93)	-1.72 (2.85)	-2.25 [-10.43, 5.93], 0.589	-0.11 [-0.52, 0.30]
Week 25	42	23.81 (28.07)	20.24 (28.16)	-2.19 (3.06)	44	17.42 (24.63)	14.77 (20.40)	-2.96 (2.98)	0.77 [-7.65, 9.20], 0.857	0.04 [-0.38, 0.46]
Week 37	45	22.22 (27.75)	17.41 (23.82)	-3.40 (2.98)	45	17.04 (24.49)	19.26 (30.76)	0.97 (2.97)	-4.37 [-12.66, 3.93], 0.301	-0.22 [-0.63, 0.20]
Week 49	34	24.51 (29.08)	16.67 (26.59)	-6.33 (3.38)	36	13.89 (20.89)	9.26 (17.57)	-6.74 (3.30)	0.42 [-8.97, 9.80], 0.930	0.02 [-0.45, 0.49]
Week 61	23	23.91 (30.08)	20.29 (30.96)	-1.93 (4.06)	25	14.67 (22.22)	11.33 (17.16)	-5.55 (3.91)	3.62 [-7.57, 14.80], 0.525	0.18 [-0.39, 0.75]
Week 73	9	18.52 (30.56)	11.11 (18.63)	-10.96 (6.30)	10	11.67 (20.86)	8.33 (14.16)	-9.55 (6.12)	-1.40 [-18.64, 15.83], 0.873	-0.07 [-0.97, 0.83]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed an unstructured covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:09

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 (Low Volume)

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	143	23 (16.1%)	120 (83.9%)	8.32 (0.79)	6.01 [5.55; 11.17]	0.79 [0.39; 1.58]	0.4983	0.6154
Placebo + ADT	122	13 (10.7%)	109 (89.3%)	6.74 (0.88)	5.78 [2.83; 11.10]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	8 (15.7%)	43 (84.3%)	5.69 (0.80)	5.62 [2.76; NE]	1.47 [0.31; 7.08]	0.6278	0.6154
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	4.65 (1.18)	NE [0.92; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	8.25 (1.17)	6.01 [2.79; 13.70]	12663116.23 [0.00; NE]	0.1527	0.7596
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	112	13 (11.6%)	99 (88.4%)	6.84 (0.84)	5.55 [3.02; 11.17]	0.54 [0.23; 1.31]	0.1671	0.7596
Placebo + ADT	99	10 (10.1%)	89 (89.9%)	3.94 (0.55)	4.21 [1.08; 5.78]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	8.83 (1.57)	8.34 [2.79; NE]	0.97 [0.29; 3.16]	0.9538	0.7596
Placebo + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	8.51 (1.19)	8.31 [0.92; NE]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 10.89).
(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 placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide 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; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
CI=confidence interval; NE=not estimated; SE = standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:10

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=143)				Placebo + ADT (n=122)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	35	60.63 (19.36)	NE (NE)	-15.28 (3.47)	20	65.42 (18.19)	NE (NE)	-13.76 (4.41)	-1.53 [-12.82, 9.76], 0.787	-0.07 [-0.62, 0.48]
Week 13	27	59.28 (20.18)	50.31 (20.08)	-15.13 (4.39)	17	65.67 (18.84)	57.52 (27.21)	-7.51 (5.58)	-7.62 [-21.75, 6.51], 0.287	-0.32 [-0.93, 0.29]
Week 25	27	58.09 (19.61)	44.14 (22.03)	-17.33 (4.32)	15	65.33 (18.89)	61.67 (20.61)	-9.98 (5.70)	-7.36 [-21.53, 6.82], 0.306	-0.32 [-0.96, 0.31]
Week 37	21	60.27 (18.20)	51.59 (23.07)	-15.20 (4.77)	13	65.97 (19.02)	46.79 (27.54)	-16.19 (6.10)	0.99 [-14.41, 16.39], 0.899	0.04 [-0.65, 0.74]
Week 49	14	60.81 (18.93)	57.74 (22.28)	-13.08 (5.59)	9	67.08 (20.50)	44.44 (20.83)	-17.56 (7.26)	4.48 [-13.53, 22.48], 0.624	0.20 [-0.64, 1.04]
Week 61	11	59.94 (16.16)	50.76 (23.99)	-15.67 (6.49)	9	65.00 (18.42)	45.37 (25.04)	-17.54 (7.49)	1.87 [-17.72, 21.46], 0.851	0.08 [-0.80, 0.96]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed AR(1) covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific;
LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:10

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for 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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=33)				Placebo + ADT (n=25)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	15	60.56 (17.95)	NE (NE)	-5.80 (3.57)	3	38.89 (26.79)	NE (NE)	5.38 (8.54)	-11.18 [-31.11, 8.74], 0.253	-0.66 [-1.92, 0.60]
Week 13	12	62.22 (18.06)	58.10 (16.56)	-2.76 (5.85)	3	40.00 (22.36)	66.67 (14.43)	14.81 (12.62)	-17.57 [-46.92, 11.79], 0.232	-0.71 [-2.00, 0.58]
Week 25	11	60.00 (17.31)	47.73 (26.11)	-12.63 (6.13)	2	35.42 (22.95)	62.50 (17.68)	6.37 (14.24)	-19.00 [-50.85, 12.85], 0.233	-0.84 [-2.38, 0.70]
Week 37	11	61.31 (18.38)	56.06 (18.29)	-2.01 (6.05)	2	30.56 (25.46)	62.50 (17.68)	-5.02 (15.93)	3.01 [-32.62, 38.64], 0.864	0.12 [-1.39, 1.63]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed AR(1) covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:11

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=112)				Placebo + ADT (n=99)				Enzalutamide + ADT vs Placebo + 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	19	59.21 (20.95)	NE (NE)	-18.79 (5.63)	12	66.67 (21.61)	NE (NE)	-16.00 (7.07)	-2.79 [-21.55, 15.96], 0.762	-0.10 [-0.83, 0.62]
Week 13	14	57.29 (21.46)	49.40 (21.30)	-15.08 (6.51)	10	68.23 (21.56)	49.44 (32.68)	-14.39 (8.00)	-0.69 [-21.82, 20.44], 0.948	-0.03 [-0.84, 0.79]
Week 25	17	56.03 (20.76)	40.69 (21.63)	-17.26 (6.15)	9	65.28 (22.73)	56.48 (18.99)	-17.71 (7.93)	0.45 [-20.01, 20.92], 0.964	0.02 [-0.79, 0.83]
Week 37	12	58.63 (18.63)	45.14 (24.48)	-24.03 (6.73)	8	65.28 (22.73)	45.83 (30.86)	-15.89 (8.45)	-8.14 [-30.15, 13.87], 0.460	-0.32 [-1.22, 0.58]

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. All assessments (after re-mapping) up to and including W85 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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value. The model assumed AR(1) covariance among the within subject repeated measurements.
CI = Confidence interval; EORTC QLQ-PR25 = European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; LSMean = least square mean;
NE = not estimated; SD = standard deviation; SE = standard error; SMD = standardized mean difference.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 14:26:11

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

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 (Low Volume)

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	148	85 (57.4%)	63 (42.6%)	16.39 (1.66)	2.83 [2.73; 8.31]	0.96 [0.71; 1.31]	0.8136	0.4422
Conventional NSAA + ADT	148	87 (58.8%)	61 (41.2%)	9.09 (0.82)	2.99 [2.79; 5.78]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	15 (31.9%)	32 (68.1%)	4.11 (0.35)	NE [2.92; NE]	0.75 [0.38; 1.49]	0.4098	0.4422
Conventional NSAA + ADT	47	19 (40.4%)	28 (59.6%)	8.79 (0.95)	13.90 [2.86; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	23 (63.9%)	13 (36.1%)	14.59 (3.26)	2.92 [1.15; 9.00]	1.68 [0.93; 3.06]	0.0830	0.0409
Conventional NSAA + ADT	50	22 (44.0%)	28 (56.0%)	12.52 (1.51)	8.48 [5.36; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	13 (44.8%)	16 (55.2%)	2.27 (0.19)	NE [1.05; NE]	0.72 [0.33; 1.57]	0.4022	0.0409
Conventional NSAA + ADT	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	4.82 (0.74)	4.19 [1.18; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	64 (49.2%)	66 (50.8%)	9.77 (0.83)	3.58 [2.76; NE]	0.78 [0.55; 1.11]	0.1682	0.0409
Conventional NSAA + ADT	121	71 (58.7%)	50 (41.3%)	7.60 (0.70)	2.89 [2.79; 8.08]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.45).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:22

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=213)			Conventional NSAA + ADT (n=221)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	130	28.08 (25.67)	NE (NE)	-17.00 (1.35)	127	28.22 (26.10)	NE (NE)	-15.55 (1.41)	-1.45 [-5.30, 2.39], 0.458	-0.09 [-0.34, 0.15]
Day 29	123	28.36 (25.41)	20.33 (24.19)	-7.76 (1.74)	115	27.97 (25.96)	21.01 (22.95)	-6.20 (1.78)	-1.56 [-6.44, 3.33], 0.531	-0.08 [-0.34, 0.17]
Week 12	122	28.28 (25.88)	14.07 (19.76)	-13.91 (1.74)	117	28.10 (25.28)	16.38 (20.29)	-10.87 (1.77)	-3.04 [-7.92, 1.85], 0.222	-0.16 [-0.41, 0.10]
Week 24	118	27.31 (25.92)	12.01 (20.08)	-16.09 (1.76)	119	29.27 (26.08)	15.13 (21.91)	-13.01 (1.77)	-3.08 [-7.98, 1.82], 0.217	-0.16 [-0.41, 0.10]
Week 36	116	27.01 (24.83)	11.78 (19.91)	-15.79 (1.77)	114	29.42 (26.34)	14.18 (22.20)	-15.06 (1.79)	-0.73 [-5.67, 4.22], 0.773	-0.04 [-0.30, 0.22]
Week 48	108	27.68 (24.66)	12.04 (23.22)	-15.63 (1.81)	106	29.09 (26.18)	15.09 (23.63)	-13.69 (1.83)	-1.94 [-6.98, 3.10], 0.450	-0.10 [-0.37, 0.17]
Week 60	108	27.52 (25.90)	12.81 (21.69)	-15.29 (1.81)	99	27.72 (26.38)	13.13 (22.50)	-15.61 (1.86)	0.32 [-4.78, 5.41], 0.902	0.02 [-0.26, 0.29]
Week 72	106	28.44 (25.69)	11.79 (22.77)	-16.99 (1.82)	89	29.30 (26.45)	13.11 (22.40)	-15.35 (1.92)	-1.64 [-6.83, 3.55], 0.535	-0.09 [-0.37, 0.19]
Week 84	107	28.09 (25.64)	9.81 (19.15)	-18.97 (1.81)	81	28.17 (26.13)	13.37 (23.04)	-16.01 (1.98)	-2.95 [-8.22, 2.31], 0.272	-0.16 [-0.45, 0.13]
Week 96	97	27.61 (25.66)	12.20 (21.98)	-16.88 (1.86)	70	27.70 (26.07)	8.81 (18.55)	-19.15 (2.07)	2.27 [-3.19, 7.74], 0.414	0.13 [-0.18, 0.43]
Week 108	80	25.81 (25.55)	10.42 (19.37)	-17.74 (1.97)	59	29.89 (27.46)	11.02 (21.13)	-18.31 (2.19)	0.56 [-5.23, 6.36], 0.848	0.03 [-0.30, 0.37]
Week 120	74	26.00 (25.59)	7.21 (14.88)	-20.91 (2.02)	54	29.82 (26.68)	13.89 (25.85)	-15.06 (2.26)	-5.84 [-11.79, 0.11], 0.054	-0.34 [-0.70, 0.01]
Week 132	63	26.92 (25.80)	10.32 (21.88)	-17.85 (2.13)	43	30.85 (28.44)	13.57 (26.29)	-15.21 (2.45)	-2.64 [-9.01, 3.73], 0.417	-0.16 [-0.55, 0.23]
Week 144	50	25.33 (25.70)	8.67 (21.62)	-18.29 (2.31)	40	27.38 (27.01)	13.33 (24.81)	-16.11 (2.51)	-2.18 [-8.87, 4.51], 0.523	-0.13 [-0.55, 0.28]
Week 156	45	24.82 (24.54)	9.63 (19.94)	-18.26 (2.40)	32	27.45 (26.87)	13.54 (24.48)	-17.05 (2.74)	-1.21 [-8.35, 5.92], 0.739	-0.08 [-0.53, 0.38]
Week 168	48	26.53 (26.33)	12.85 (21.54)	-15.75 (2.34)	32	28.79 (26.44)	7.81 (17.95)	-19.00 (2.74)	3.25 [-3.81, 10.32], 0.367	0.20 [-0.24, 0.65]
Week 180	37	26.92 (25.82)	7.66 (12.17)	-20.70 (2.57)	20	32.50 (27.82)	7.50 (16.64)	-18.60 (3.33)	-2.10 [-10.36, 6.15], 0.617	-0.14 [-0.68, 0.41]
Week 192	21	26.81 (26.94)	9.52 (16.31)	-20.73 (3.23)	14	30.95 (29.13)	11.90 (30.96)	-17.42 (3.88)	-3.32 [-13.22, 6.59], 0.511	-0.22 [-0.90, 0.46]
Week 204	17	27.78 (30.25)	12.75 (18.19)	-18.50 (3.54)	11	31.82 (29.30)	6.06 (20.10)	-18.17 (4.32)	-0.33 [-11.27, 10.61], 0.953	-0.02 [-0.78, 0.74]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:22

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=96)			Conventional NSAA + ADT (n=92)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	13.75 (22.61)	NE (NE)	-11.27 (1.82)	39	17.95 (24.89)	NE (NE)	-7.45 (2.15)	-3.82 [-9.43, 1.80], 0.181	-0.30 [-0.74, 0.15]
Day 29	37	13.96 (23.08)	6.76 (12.70)	-10.04 (2.81)	37	18.92 (25.20)	18.92 (23.62)	0.84 (2.81)	-10.87 [-18.70, -3.04], 0.007	-0.63 [-1.09, -0.16]
Week 12	35	12.61 (21.66)	8.10 (13.63)	-8.07 (2.87)	37	18.02 (25.57)	10.81 (24.60)	-6.85 (2.81)	-1.22 [-9.13, 6.69], 0.762	-0.07 [-0.53, 0.39]
Week 24	38	12.39 (21.19)	8.33 (15.38)	-8.79 (2.80)	36	18.02 (25.27)	8.33 (13.51)	-9.17 (2.84)	0.37 [-7.46, 8.21], 0.925	0.02 [-0.43, 0.48]
Week 36	39	13.75 (22.61)	10.68 (23.72)	-5.38 (2.76)	31	20.43 (27.12)	15.05 (30.23)	-2.77 (3.02)	-2.61 [-10.68, 5.46], 0.525	-0.15 [-0.62, 0.32]
Week 48	33	13.43 (21.76)	5.56 (11.54)	-10.95 (2.94)	27	19.75 (28.51)	16.67 (31.35)	-2.29 (3.19)	-8.66 [-17.20, -0.11], 0.047	-0.51 [-1.03, 0.01]
Week 60	33	16.18 (23.74)	4.55 (10.44)	-11.89 (2.92)	28	21.26 (27.42)	7.74 (18.42)	-11.47 (3.16)	-0.42 [-8.89, 8.05], 0.922	-0.02 [-0.53, 0.48]
Week 72	35	13.43 (21.76)	1.90 (6.73)	-14.97 (2.88)	26	21.79 (27.80)	8.33 (20.68)	-10.18 (3.25)	-4.79 [-13.37, 3.79], 0.273	-0.28 [-0.79, 0.23]
Week 84	33	13.73 (22.27)	5.05 (10.61)	-11.96 (2.94)	21	23.02 (30.04)	6.35 (20.73)	-11.83 (3.55)	-0.12 [-9.23, 8.98], 0.979	-0.01 [-0.55, 0.54]
Week 96	32	14.29 (23.62)	5.73 (18.75)	-11.72 (2.96)	18	25.83 (29.85)	11.11 (29.70)	-9.31 (3.84)	-2.42 [-12.01, 7.17], 0.621	-0.14 [-0.72, 0.43]
Week 108	26	13.98 (22.81)	3.21 (8.19)	-13.74 (3.20)	15	29.17 (31.91)	5.56 (17.44)	-13.95 (4.22)	0.21 [-10.23, 10.65], 0.969	0.01 [-0.62, 0.65]
Week 120	27	14.88 (23.72)	3.70 (8.44)	-12.88 (3.16)	13	25.64 (27.74)	8.97 (18.78)	-10.83 (4.38)	-2.05 [-12.72, 8.61], 0.705	-0.12 [-0.79, 0.54]
Week 132	18	14.91 (24.78)	5.56 (11.43)	-11.62 (3.72)	6	38.89 (34.43)	22.22 (38.97)	-5.11 (6.56)	-6.51 [-21.44, 8.42], 0.392	-0.39 [-1.32, 0.54]
Week 144	16	15.69 (26.00)	5.21 (11.74)	-11.08 (3.91)	6	25.00 (39.09)	19.44 (40.02)	-7.13 (6.16)	-3.96 [-18.30, 10.39], 0.588	-0.25 [-1.19, 0.69]
Week 156	10	9.09 (13.67)	5.00 (8.05)	-12.52 (4.97)	2	50.00 (70.71)	50.00 (70.71)	-1.29 (11.70)	-11.23 [-37.30, 14.84], 0.398	-0.60 [-2.14, 0.93]
Week 168	9	11.11 (14.43)	3.70 (7.35)	-13.38 (5.13)	5	30.00 (41.50)	20.00 (36.13)	-10.44 (6.93)	-2.95 [-20.32, 14.42], 0.739	-0.17 [-1.27, 0.92]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:22

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=61)			Conventional NSAA + ADT (n=68)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	31	28.49 (21.17)	NE (NE)	-16.25 (2.54)	42	22.62 (27.26)	NE (NE)	-14.11 (2.23)	-2.14 [-8.89, 4.62], 0.530	-0.15 [-0.61, 0.32]
Day 29	30	28.33 (21.51)	20.56 (19.91)	-6.28 (3.41)	39	22.65 (28.22)	20.51 (27.96)	-3.60 (2.97)	-2.68 [-11.61, 6.26], 0.556	-0.14 [-0.62, 0.34]
Week 12	29	28.16 (21.87)	17.24 (15.74)	-8.35 (3.44)	40	23.17 (27.36)	15.83 (21.67)	-9.38 (2.95)	1.03 [-7.92, 9.98], 0.821	0.05 [-0.42, 0.53]
Week 24	27	26.54 (21.31)	9.26 (15.56)	-16.51 (3.51)	40	22.62 (27.26)	11.25 (20.11)	-14.20 (2.95)	-2.31 [-11.36, 6.74], 0.616	-0.12 [-0.61, 0.37]
Week 36	28	26.19 (20.50)	14.88 (20.95)	-11.44 (3.48)	39	23.50 (27.76)	13.68 (27.80)	-11.54 (2.97)	0.09 [-8.93, 9.12], 0.984	0.00 [-0.48, 0.49]
Week 48	26	28.85 (20.85)	11.54 (21.48)	-14.65 (3.56)	37	24.12 (27.86)	13.51 (26.60)	-12.42 (3.02)	-2.23 [-11.45, 6.99], 0.634	-0.12 [-0.62, 0.38]
Week 60	23	29.71 (20.69)	13.77 (22.28)	-12.99 (3.70)	35	23.33 (27.77)	10.48 (21.42)	-14.86 (3.07)	1.87 [-7.64, 11.38], 0.698	0.10 [-0.42, 0.63]
Week 72	25	29.33 (21.13)	6.67 (11.79)	-19.97 (3.61)	31	25.81 (28.49)	12.37 (24.71)	-14.60 (3.19)	-5.37 [-14.87, 4.12], 0.266	-0.29 [-0.82, 0.24]
Week 84	26	29.49 (20.71)	12.18 (15.32)	-15.50 (3.57)	24	23.61 (29.04)	15.28 (26.88)	-12.90 (3.47)	-2.59 [-12.42, 7.23], 0.604	-0.14 [-0.70, 0.41]
Week 96	24	28.47 (21.13)	9.03 (16.28)	-17.38 (3.65)	24	25.69 (30.29)	8.33 (23.57)	-19.07 (3.46)	1.69 [-8.23, 11.60], 0.738	0.09 [-0.47, 0.66]
Week 108	21	28.79 (19.37)	10.32 (15.34)	-18.09 (3.81)	21	27.78 (31.33)	11.90 (25.90)	-16.37 (3.63)	-1.72 [-12.07, 8.63], 0.744	-0.10 [-0.70, 0.51]
Week 120	19	28.07 (21.55)	5.26 (11.18)	-23.57 (3.93)	16	22.92 (30.96)	5.21 (16.91)	-19.39 (4.01)	-4.18 [-15.25, 6.88], 0.458	-0.25 [-0.91, 0.42]
Week 132	16	30.21 (22.13)	6.25 (11.98)	-23.15 (4.18)	14	27.38 (31.08)	7.14 (26.73)	-19.35 (4.21)	-3.80 [-15.45, 7.85], 0.522	-0.23 [-0.95, 0.49]
Week 144	14	32.14 (22.13)	7.14 (12.60)	-23.32 (4.41)	10	23.33 (34.43)	11.67 (31.48)	-15.70 (4.82)	-7.61 [-20.51, 5.28], 0.247	-0.46 [-1.28, 0.36]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:23

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=43)			Conventional NSAA + ADT (n=46)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	27	22.22 (27.35)	NE (NE) -15.39 (2.43)	20	24.17 (26.20)	NE (NE) -8.21 (2.88)	-7.19 [-14.78, 0.41], 0.063	-0.54 [-1.13, 0.05]
Day 29	26	21.79 (27.80)	10.90 (19.40) -11.52 (3.14)	18	24.17 (26.20)	13.89 (17.39) -6.52 (3.73)	-5.01 [-14.65, 4.64], 0.306	-0.31 [-0.91, 0.30]
Week 12	24	21.33 (26.58)	5.56 (10.62) -16.51 (3.22)	19	24.17 (26.20)	11.40 (17.61) -11.73 (3.67)	-4.78 [-14.45, 4.89], 0.330	-0.29 [-0.90, 0.31]
Week 24	25	18.67 (25.15)	6.67 (12.73) -14.57 (3.20)	18	26.67 (26.16)	14.81 (22.79) -7.18 (3.73)	-7.39 [-17.14, 2.36], 0.136	-0.45 [-1.06, 0.16]
Week 36	25	18.67 (25.15)	6.00 (11.67) -15.20 (3.20)	16	29.41 (27.34)	16.67 (24.34) -8.21 (3.89)	-6.99 [-17.00, 3.03], 0.170	-0.43 [-1.06, 0.21]
Week 48	18	16.67 (22.36)	2.78 (8.57) -17.05 (3.55)	15	29.17 (26.87)	22.22 (28.64) -3.37 (3.98)	-13.68 [-24.32, -3.05], 0.012	-0.86 [-1.58, -0.14]
Week 60	21	19.70 (26.04)	6.35 (12.33) -15.92 (3.37)	15	29.17 (26.87)	13.33 (18.04) -12.37 (3.98)	-3.56 [-13.88, 6.77], 0.497	-0.22 [-0.89, 0.44]
Week 72	19	16.67 (22.36)	6.14 (11.40) -16.44 (3.49)	12	25.00 (26.11)	9.72 (24.06) -14.03 (4.26)	-2.41 [-13.31, 8.49], 0.663	-0.16 [-0.88, 0.57]
Week 84	17	17.54 (23.22)	7.84 (13.33) -15.57 (3.61)	12	26.92 (25.94)	5.56 (12.97) -17.69 (4.26)	2.12 [-8.91, 13.16], 0.705	0.14 [-0.60, 0.88]
Week 96	17	16.67 (22.94)	7.84 (11.96) -15.18 (3.61)	9	29.17 (25.75)	11.11 (22.05) -15.88 (4.77)	0.70 [-11.17, 12.56], 0.908	0.05 [-0.76, 0.85]
Week 108	15	16.67 (24.25)	7.78 (13.90) -15.23 (3.75)	7	25.93 (26.50)	14.29 (24.40) -14.88 (5.16)	-0.35 [-12.94, 12.25], 0.957	-0.02 [-0.92, 0.87]
Week 120	12	21.43 (25.68)	8.33 (13.30) -15.74 (4.06)	5	19.05 (17.82)	33.33 (39.09) 10.83 (5.91)	-26.58 [-40.77, -12.39], <.001	-1.85 [-3.07, -0.64]
Week 132	10	24.24 (27.25)	5.00 (11.25) -16.28 (4.36)	4	13.33 (13.94)	12.50 (15.96) -9.58 (6.48)	-6.70 [-22.18, 8.79], 0.395	-0.47 [-1.64, 0.70]
Week 144	7	33.33 (28.87)	4.76 (12.60) -14.89 (5.24)	6	14.29 (11.50)	25.00 (31.18) 3.90 (5.52)	-18.79 [-34.17, -3.42], 0.017	-1.24 [-2.43, -0.05]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:23

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=205)			Conventional NSAA + ADT (n=199)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	112	24.26 (26.46)	NE (NE)	-15.00 (1.43)	104	27.40 (25.75)	NE (NE)	-14.15 (1.54)	-0.86 [-5.00, 3.29], 0.685	-0.05 [-0.32, 0.21]
Day 29	104	24.92 (26.16)	17.79 (24.17)	-7.75 (1.91)	95	27.43 (25.13)	21.75 (21.75)	-4.64 (1.99)	-3.11 [-8.52, 2.30], 0.260	-0.16 [-0.44, 0.12]
Week 12	104	24.44 (26.66)	13.14 (20.47)	-12.68 (1.91)	95	27.15 (24.92)	15.44 (22.18)	-9.87 (1.99)	-2.81 [-8.23, 2.61], 0.309	-0.14 [-0.42, 0.13]
Week 24	104	24.06 (26.73)	12.66 (20.97)	-13.10 (1.91)	97	28.40 (25.91)	14.26 (20.27)	-12.20 (1.98)	-0.90 [-6.31, 4.51], 0.744	-0.05 [-0.32, 0.23]
Week 36	102	24.11 (25.96)	11.93 (22.42)	-13.17 (1.92)	90	28.89 (26.18)	14.26 (22.42)	-13.31 (2.03)	0.14 [-5.35, 5.64], 0.959	0.01 [-0.28, 0.29]
Week 48	97	24.49 (25.91)	11.68 (22.59)	-13.95 (1.95)	81	28.31 (26.51)	15.02 (24.10)	-12.08 (2.10)	-1.87 [-7.50, 3.75], 0.513	-0.10 [-0.39, 0.20]
Week 60	97	24.83 (26.78)	11.17 (20.66)	-14.27 (1.95)	77	27.00 (26.33)	12.34 (22.69)	-14.98 (2.13)	0.71 [-4.96, 6.38], 0.805	0.04 [-0.26, 0.34]
Week 72	97	25.25 (26.98)	10.65 (23.35)	-15.30 (1.95)	72	28.83 (26.50)	12.27 (20.74)	-14.15 (2.18)	-1.15 [-6.89, 4.59], 0.695	-0.06 [-0.37, 0.24]
Week 84	97	24.74 (27.02)	7.90 (18.80)	-17.88 (1.95)	66	28.43 (26.56)	11.87 (22.41)	-15.07 (2.24)	-2.81 [-8.64, 3.02], 0.345	-0.15 [-0.46, 0.16]
Week 96	88	24.63 (27.28)	11.55 (23.89)	-14.92 (2.00)	55	27.59 (25.85)	9.39 (20.23)	-16.14 (2.38)	1.22 [-4.89, 7.32], 0.696	0.07 [-0.27, 0.40]
Week 108	70	22.15 (26.94)	8.33 (18.98)	-16.35 (2.16)	46	31.29 (27.56)	8.33 (17.12)	-18.29 (2.55)	1.93 [-4.65, 8.52], 0.565	0.11 [-0.26, 0.48]
Week 120	70	21.90 (26.55)	6.19 (14.24)	-18.08 (2.16)	46	32.62 (26.00)	13.41 (24.25)	-14.94 (2.55)	-3.15 [-9.74, 3.45], 0.350	-0.18 [-0.55, 0.20]
Week 132	55	22.51 (26.82)	10.91 (22.96)	-14.13 (2.34)	31	36.27 (28.86)	18.28 (29.30)	-11.44 (2.98)	-2.69 [-10.18, 4.81], 0.482	-0.16 [-0.60, 0.28]
Week 144	45	18.48 (25.87)	8.52 (22.37)	-14.66 (2.55)	30	31.18 (28.46)	12.78 (24.64)	-17.03 (2.98)	2.38 [-5.37, 10.13], 0.548	0.14 [-0.32, 0.60]
Week 156	41	20.16 (22.58)	10.16 (20.37)	-15.79 (2.62)	24	32.67 (28.66)	16.67 (26.92)	-14.78 (3.27)	-1.01 [-9.32, 7.31], 0.813	-0.06 [-0.56, 0.44]
Week 168	44	22.73 (25.18)	13.64 (21.94)	-13.03 (2.54)	27	31.55 (27.34)	8.64 (19.27)	-17.13 (3.12)	4.10 [-3.84, 12.05], 0.311	0.24 [-0.24, 0.73]
Week 180	32	23.74 (24.66)	8.33 (12.70)	-18.56 (2.86)	17	35.29 (28.80)	7.84 (17.79)	-16.75 (3.82)	-1.81 [-11.22, 7.60], 0.706	-0.11 [-0.70, 0.48]
Week 192	21	25.76 (27.08)	9.52 (16.31)	-19.77 (3.39)	14	29.76 (30.08)	11.90 (30.96)	-15.58 (4.10)	-4.18 [-14.62, 6.25], 0.432	-0.26 [-0.94, 0.41]
Week 204	18	25.00 (30.38)	12.96 (17.67)	-16.69 (3.62)	10	33.33 (30.43)	6.67 (21.08)	-16.30 (4.79)	-0.40 [-12.19, 11.40], 0.948	-0.03 [-0.80, 0.75]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:23

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 (Low Volume)

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	148	29 (19.6%)	119 (80.4%)	12.10 (1.84)	8.57 [2.79; 16.69]	0.93 [0.54; 1.60]	0.7904	0.5727
Conventional NSAA + ADT	148	25 (16.9%)	123 (83.1%)	7.21 (0.92)	8.08 [2.79; 11.79]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	47	3 (6.4%)	44 (93.6%)	6.58 (2.46)	5.75 [2.79; 11.20]	2.38 [0.39; 14.65]	0.3362	0.5727
Conventional NSAA + ADT	47	4 (8.5%)	43 (91.5%)	13.15 (4.12)	13.96 [0.92; 22.11]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	13 (36.1%)	23 (63.9%)	11.36 (2.89)	9.00 [0.95; 22.24]	1.79 [0.67; 4.78]	0.2380	0.0426
Conventional NSAA + ADT	50	6 (12.0%)	44 (88.0%)	8.56 (2.02)	13.96 [0.92; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	29	4 (13.8%)	25 (86.2%)	7.48 (3.59)	5.75 [0.92; 16.69]	5.51 [0.59; 51.69]	0.0978	0.0426
Conventional NSAA + ADT	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	8.28 (NE)	NE [8.28; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	130	15 (11.5%)	115 (88.5%)	7.90 (1.24)	8.31 [2.79; NE]	0.58 [0.30; 1.15]	0.1139	0.0426
Conventional NSAA + ADT	121	22 (18.2%)	99 (81.8%)	7.40 (1.48)	5.42 [2.79; 8.28]			

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 13.18).
(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 Conventional 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; EORTC QLQ-PR25=European organization for research and treatment of cancer quality of life prostate-specific; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; SE=standard error.
Source Data: ADTTTFD. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:24

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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=148)			Conventional NSAA + ADT (n=148)			Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	45	46.98 (28.00)	NE (NE) -13.23 (3.07)	41	55.96 (26.02)	NE (NE) -8.95 (3.23)	-4.28 [-13.16, 4.59], 0.340	-0.20 [-0.63, 0.22]
Day 29	33	48.15 (27.42)	40.32 (25.07) -8.99 (3.92)	31	55.44 (26.20)	56.00 (25.28) 2.16 (4.08)	-11.14 [-22.48, 0.19], 0.054	-0.48 [-0.97, 0.02]
Week 12	29	48.44 (27.61)	34.20 (24.43) -16.37 (4.10)	23	55.50 (27.08)	57.00 (21.33) 1.07 (4.56)	-17.44 [-29.71, -5.17], 0.006	-0.77 [-1.33, -0.20]
Week 24	19	47.81 (27.24)	42.98 (23.45) -7.42 (4.74)	20	54.63 (26.94)	52.92 (22.18) -4.61 (4.80)	-2.81 [-16.21, 10.58], 0.680	-0.13 [-0.76, 0.50]
Week 36	15	49.60 (27.76)	35.56 (23.03) -17.67 (5.18)	20	54.63 (26.68)	45.42 (17.20) -9.22 (4.79)	-8.46 [-22.39, 5.48], 0.233	-0.40 [-1.07, 0.28]
Week 48	9	51.45 (26.58)	43.21 (25.88) -14.94 (6.33)	17	54.36 (28.22)	39.22 (26.15) -15.82 (5.06)	0.88 [-15.19, 16.94], 0.915	0.04 [-0.77, 0.85]
Week 60	17	50.32 (27.66)	38.73 (27.94) -15.39 (4.94)	14	55.18 (27.66)	48.21 (28.42) -11.16 (5.48)	-4.22 [-18.86, 10.41], 0.570	-0.20 [-0.91, 0.51]
Week 72	15	50.30 (27.69)	36.67 (29.18) -16.15 (5.23)	11	55.00 (28.38)	48.48 (31.58) -12.61 (5.92)	-3.54 [-19.26, 12.19], 0.658	-0.17 [-0.95, 0.61]
Week 84	13	49.77 (27.34)	43.59 (26.39) -8.29 (5.50)	10	53.49 (29.48)	41.67 (34.25) -12.97 (6.11)	4.68 [-11.50, 20.86], 0.570	0.23 [-0.60, 1.06]
Week 96	12	48.94 (27.02)	42.36 (22.04) -8.39 (5.92)	10	50.00 (26.53)	40.00 (34.87) -11.90 (6.27)	3.50 [-13.02, 20.03], 0.677	0.17 [-0.67, 1.01]
Week 108	12	51.77 (26.82)	40.28 (15.82) -12.81 (5.80)	7	49.40 (27.86)	44.84 (38.70) -15.55 (7.62)	2.74 [-15.42, 20.91], 0.767	0.13 [-0.80, 1.07]
Week 120	10	50.25 (27.28)	39.17 (22.24) -19.17 (6.08)	10	52.68 (28.24)	40.00 (30.88) -7.87 (6.12)	-11.29 [-28.32, 5.73], 0.193	-0.56 [-1.45, 0.34]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:24

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for 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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for the MMRM model.

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 - mITT (Low Volume)
Table not created due to small sample size and convergence issues for 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 - mITT (Low Volume)

	Enzalutamide + ADT (n=130)				Conventional NSAA + ADT (n=121)				Enzalutamide + ADT vs Conventional 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	41.37 (26.11)	NE (NE)	-9.46 (3.57)	12	65.28 (17.35)	NE (NE)	-14.37 (5.15)	4.91 [-8.29, 18.11], 0.456	0.25 [-0.43, 0.92]
Day 29	21	43.33 (24.98)	36.38 (26.87)	-7.46 (5.11)	8	57.05 (20.65)	55.21 (27.44)	-1.00 (7.83)	-6.45 [-25.82, 12.91], 0.510	-0.26 [-1.08, 0.55]
Week 12	19	44.52 (25.48)	32.89 (28.26)	-13.11 (5.00)	11	59.44 (21.10)	46.21 (21.02)	-14.37 (6.96)	1.26 [-16.21, 18.73], 0.886	0.05 [-0.69, 0.79]
Week 24	13	44.95 (26.02)	42.31 (26.67)	-4.98 (5.89)	5	61.54 (21.39)	45.00 (22.52)	-21.78 (9.96)	16.80 [-6.53, 40.12], 0.156	0.71 [-0.35, 1.76]
Week 36	7	45.20 (25.77)	34.52 (26.10)	-15.08 (7.90)	5	58.97 (19.38)	38.33 (20.07)	-20.53 (9.86)	5.45 [-20.45, 31.34], 0.678	0.22 [-0.93, 1.37]
Week 48	6	46.61 (24.85)	43.98 (29.58)	-3.88 (8.65)	5	59.03 (20.24)	40.56 (29.96)	-20.28 (9.84)	16.40 [-10.71, 43.51], 0.233	0.66 [-0.56, 1.87]
Week 60	11	45.16 (25.62)	34.85 (31.58)	-12.40 (6.47)	6	58.97 (19.38)	58.33 (21.73)	-8.09 (9.50)	-4.31 [-28.06, 19.43], 0.719	-0.17 [-1.17, 0.82]
Week 72	10	44.95 (26.02)	37.50 (32.69)	-9.31 (6.92)	5	62.50 (16.78)	46.11 (13.41)	-14.53 (9.95)	5.22 [-20.03, 30.47], 0.683	0.21 [-0.87, 1.29]

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 Value + Time + Time*Treatment Group +Time*Baseline Value.
The model assumed compound symmetry covariance among the within subject repeated measurements.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; LSMean=least square mean; NE=not estimated; SD=standard deviation; SE=standard error; SMD=standardized mean difference; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: ADPR251. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\MMRM.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 12:43:24

Meta-Analyse

TABLE 3.1.5.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	1.34 [0.95 ; 1.88], p=0.0970
ENZAMET	0.94 [0.71 ; 1.26], p=0.6964
Meta Analysis	1.09 [0.87 ; 1.36], p=0.4447
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 57%, t^2 = 0.03, p = 0.1290
Age <75 years	
ARCHES	1.27 [0.86 ; 1.89], p=0.2287
ENZAMET	0.96 [0.71 ; 1.31], p=0.8136
Meta Analysis	1.07 [0.84 ; 1.36], p=0.5817
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 16%, t^2 = 0.01, p = 0.2743
Age >=75 years	
ARCHES	1.51 [0.75 ; 3.04], p=0.2429
ENZAMET	0.75 [0.38 ; 1.49], p=0.4098
Meta Analysis	1.06 [0.65 ; 1.73], p=0.8168
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 49%, t^2 = 0.12, p = 0.1608
Region North America	
ARCHES	1.05 [0.47 ; 2.33], p=0.9124
ENZAMET	1.68 [0.93 ; 3.06], p=0.0830
Meta Analysis	1.42 [0.88 ; 2.29], p=0.1494
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3496
Region European Union	
ARCHES	1.24 [0.78 ; 1.95], p=0.3602
ENZAMET	0.72 [0.33 ; 1.57], p=0.4022
Meta Analysis	1.08 [0.73 ; 1.60], p=0.7127
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 28%, t^2 = 0.04, p = 0.2376
Region Rest of the World	
ARCHES	1.76 [0.88 ; 3.50], p=0.1035
ENZAMET	0.78 [0.55 ; 1.11], p=0.1682
Meta Analysis	0.92 [0.68 ; 1.26], p=0.6211
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 76%, t^2 = 0.25, p = 0.0395

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 12.15 for ARCHES and 12.45 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:04:57

TABLE 3.1.5.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual activity (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	1.71 [-2.00 ; 5.41], p=0.3651
ENZAMET	-1.98 [-5.27 ; 1.30], p=0.2360
Meta Analysis	-0.36 [-2.82 ; 2.10], p=0.7748
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 53%, t^2 = 3.62, p = 0.1442
Age <75 years	
ARCHES	2.44 [-1.37 ; 6.25], p=0.2081
ENZAMET	-1.45 [-5.30 ; 2.39], p=0.4579
Meta Analysis	0.51 [-2.19 ; 3.22], p=0.7096
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 50%, t^2 = 3.78, p = 0.1584
Age >=75 years	
ARCHES	4.67 [-0.79 ; 10.13], p=0.0933
ENZAMET	-3.82 [-9.43 ; 1.80], p=0.1811
Meta Analysis	0.55 [-3.37 ; 4.46], p=0.7849
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 78%, t^2 = 27.99, p = 0.0338
Region North America	
ARCHES	7.22 [-0.67 ; 15.11], p=0.0723
ENZAMET	-2.14 [-8.89 ; 4.62], p=0.5296
Meta Analysis	1.82 [-3.31 ; 6.95], p=0.4872
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 68%, t^2 = 29.73, p = 0.0774
Region European Union	
ARCHES	0.80 [-3.18 ; 4.79], p=0.6919
ENZAMET	-7.19 [-14.78 ; 0.41], p=0.0632
Meta Analysis	-0.92 [-4.45 ; 2.61], p=0.6087
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 70%, t^2 = 22.33, p = 0.0680
Region Rest of the World	
ARCHES	-0.54 [-6.31 ; 5.24], p=0.8548
ENZAMET	-0.86 [-5.00 ; 3.29], p=0.6850
Meta Analysis	-0.75 [-4.11 ; 2.62], p=0.6641
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9297

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:03

TABLE 3.1.6.1: Meta Analysis: Time to First Event Analysis – EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning (Threshold of 0.5 SD Points) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	0.80 [0.42 ; 1.53], p=0.4970
ENZAMET	0.95 [0.55 ; 1.62], p=0.8383
Meta Analysis	0.88 [0.58 ; 1.34], p=0.5538
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6976
Age <75 years	
ARCHES	0.79 [0.39 ; 1.58], p=0.4983
ENZAMET	0.93 [0.54 ; 1.60], p=0.7904
Meta Analysis	0.87 [0.57 ; 1.34], p=0.5313
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7124
Age >=75 years	
ARCHES	1.47 [0.31 ; 7.08], p=0.6278
ENZAMET	2.38 [0.39 ; 14.65], p=0.3362
Meta Analysis	1.81 [0.55 ; 5.93], p=0.3292
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6947
Region North America	
ARCHES	HR Not Estimable
ENZAMET	1.79 [0.67 ; 4.78], p=0.2380
Meta Analysis	1.79 [0.67 ; 4.78], p=0.2380
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region European Union	
ARCHES	0.54 [0.23 ; 1.31], p=0.1671
ENZAMET	5.51 [0.59 ; 51.69], p=0.0978
Meta Analysis	0.74 [0.33 ; 1.67], p=0.4684
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 72%, t^2 = 1.93, p = 0.0588
Region Rest of the World	
ARCHES	0.97 [0.29 ; 3.16], p=0.9538
ENZAMET	0.58 [0.30 ; 1.15], p=0.1139
Meta Analysis	0.66 [0.37 ; 1.19], p=0.1651
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.4685

Note(s): Deterioration was defined using a threshold of 0.5 SD points (that is 10.89 for ARCHES and 13.18 for ENZAMET).
The hazard ratio was based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by randomization factors, and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
P-value was based on a stratified log-rank test by randomization factors.
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; HR = Hazard Ratio.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:10

TABLE 3.1.6.2: Meta Analysis: Mixed Model Repeated Measures Analysis: Change from Baseline in EORTC QLQ-PR25 - Sexual functioning (Overall Result) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Mean Difference [95% CI], p-value
Low Disease Volume Population	
ARCHES	-2.33 [-12.20 ; 7.54], p=0.6386
ENZAMET	-3.67 [-12.32 ; 4.99], p=0.4025
Meta Analysis	-3.09 [-9.59 ; 3.42], p=0.3525
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8421
Age <75 years	
ARCHES	-1.53 [-12.82 ; 9.76], p=0.7869
ENZAMET	-4.28 [-13.16 ; 4.59], p=0.3403
Meta Analysis	-3.23 [-10.21 ; 3.75], p=0.3642
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7070
Age >=75 years	
ARCHES	Not Available
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	Not estimable (no study results)
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no study results)
Region North America	
ARCHES	-11.18 [-31.11 ; 8.74], p=0.2532
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	-11.18 [-31.11 ; 8.74], p=0.2713
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region European Union	
ARCHES	-2.79 [-21.55 ; 15.96], p=0.7621
ENZAMET	Not Available
Meta Analysis	-2.79 [-21.55 ; 15.96], p=0.7705
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region Rest of the World	
ARCHES	Not Available
ENZAMET	4.91 [-8.29 ; 18.11], p=0.4557
Meta Analysis	4.91 [-8.29 ; 18.11], p=0.4662
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)

Estimates for the change from baseline in the individual studies were based on a mixed model repeated measures (MMRM) treating time categorical.
(Results for some subgroups may not be available due to small sample size and convergence issues for the MMRM model)
Fixed Effects Meta Analysis. P-values based on the Higgins I2 (Q) method.
CI = Confidence interval; NE = not estimated; MD = mean difference.
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\meta_PRO_LV.sas] run Wednesday, May 13, 2020 at 17:05:16

Anhang 4-Z: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Studie ARCHES

TABLE 4.1.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	129 (90.2%)	14 (9.8%)	2.77 (0.34)	0.92 [0.62; 0.99]	1.19 [0.92; 1.55]	0.1826	0.0366
Placebo + ADT	121	107 (88.4%)	14 (11.6%)	3.72 (0.44)	1.08 [0.89; 2.63]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	47 (95.9%)	2 (4.1%)	2.32 (0.58)	0.95 [0.62; 1.68]	2.17 [1.41; 3.33]	0.0003	0.0366
Placebo + ADT	53	44 (83.0%)	9 (17.0%)	5.39 (0.74)	2.79 [0.95; 5.42]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	32 (97.0%)	1 (3.0%)	1.43 (0.31)	0.59 [0.23; 1.45]	1.31 [0.75; 2.29]	0.3437	0.1519
Placebo + ADT	25	24 (96.0%)	1 (4.0%)	2.74 (0.88)	0.62 [0.26; 2.69]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	97 (88.2%)	13 (11.8%)	3.61 (0.51)	1.02 [0.89; 1.68]	1.20 [0.89; 1.62]	0.2311	0.1519
Placebo + ADT	98	82 (83.7%)	16 (16.3%)	3.77 (0.45)	1.43 [0.89; 2.66]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	47 (95.9%)	2 (4.1%)	1.68 (0.33)	0.85 [0.49; 0.95]	2.14 [1.39; 3.28]	0.0004	0.1519
Placebo + ADT	51	45 (88.2%)	6 (11.8%)	5.04 (0.67)	3.06 [1.31; 5.55]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE=standard error.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:37

TABLE 4.1.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF (Low Volume)

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	143	129 (90.2%)	14 (9.8%)	2.77 (0.34)	0.92 [0.62; 0.99]	1.19 [0.92; 1.55]	0.1826	0.0468
Placebo + ADT	121	107 (88.4%)	14 (11.6%)	3.72 (0.44)	1.08 [0.89; 2.63]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	46 (93.9%)	3 (6.1%)	2.51 (0.64)	0.95 [0.62; 1.68]	2.10 [1.36; 3.24]	0.0006	0.0468
Placebo + ADT	53	44 (83.0%)	9 (17.0%)	5.40 (0.74)	2.79 [0.95; 5.42]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	32 (97.0%)	1 (3.0%)	1.43 (0.31)	0.59 [0.23; 1.45]	1.31 [0.75; 2.29]	0.3437	0.1434
Placebo + ADT	25	24 (96.0%)	1 (4.0%)	2.74 (0.88)	0.62 [0.26; 2.69]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	96 (87.3%)	14 (12.7%)	3.68 (0.52)	1.02 [0.89; 1.68]	1.19 [0.88; 1.60]	0.2612	0.1434
Placebo + ADT	98	82 (83.7%)	16 (16.3%)	3.77 (0.45)	1.43 [0.89; 2.66]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	47 (95.9%)	2 (4.1%)	1.68 (0.33)	0.85 [0.49; 0.95]	2.14 [1.39; 3.28]	0.0004	0.1434
Placebo + ADT	51	45 (88.2%)	6 (11.8%)	5.04 (0.67)	3.06 [1.38; 5.55]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:38

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 Low Disease Volume population.

Table page 1 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Low Disease Volume Population	1462.1 (7,965)	1197.6 (5,293)	1580.89 (99.65) [1396.64 ; 1789.45]	1251.05 (79.66) [1103.86 ; 1417.88]	1.26 [1.06 ; 1.51] p=0.0093 [1]
Age Groups					
<75 years	1520.7 (6,309)	1188.5 (4,115)	1671.12 (119.34) [1452.03 ; 1923.26]	1228.88 (88.12) [1067.16 ; 1415.11]	1.36 [1.11 ; 1.66] p=0.0026 [1]
>=75 years	1275.1 (1,656)	1230.7 (1,178)	1308.84 (173.08) [1006.70 ; 1701.65]	1323.64 (180.05) [1010.47 ; 1733.86]	0.99 [0.68 ; 1.44] p=0.9529 [1]
Interaction p-value					p=0.1271
Geographic Regions					
North America	2917.8 (2,506)	2309.9 (2,378)	2877.82 (432.32) [2134.74 ; 3879.56]	2374.44 (304.21) [1840.48 ; 3063.31]	1.21 [0.82 ; 1.79] p=0.3329 [1]
European Union	2212.5 (1,415)	1271.7 (608)	2192.87 (337.34) [1610.46 ; 2985.89]	1240.76 (209.96) [883.52 ; 1742.44]	1.77 [1.12 ; 2.80] p=0.0160 [1]
Rest of the World	1024.0 (4,044)	792.3 (2,307)	1096.94 (67.59) [971.60 ; 1238.44]	806.78 (52.94) [708.99 ; 918.06]	1.36 [1.14 ; 1.62] p=0.0007 [1]
Interaction p-value					p=0.3903

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.

Table page 2 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Low Disease Volume Population	1452.9 (7,915)	1190.6 (5,262)	1572.55 (99.60) [1388.44 ; 1781.07]	1243.16 (79.53) [1096.24 ; 1409.77]	1.26 [1.06 ; 1.51] p=0.0094 [1]
Age Groups					
<75 years	1512.0 (6,273)	1181.0 (4,089)	1664.55 (119.62) [1445.03 ; 1917.41]	1221.18 (88.12) [1059.53 ; 1407.50]	1.36 [1.12 ; 1.67] p=0.0026 [1]
>=75 years	1264.3 (1,642)	1225.5 (1,173)	1295.51 (171.28) [996.51 ; 1684.23]	1314.83 (178.79) [1003.83 ; 1722.17]	0.99 [0.68 ; 1.44] p=0.9379 [1]
Interaction p-value					p=0.1218
Geographic Regions					
North America	2914.3 (2,503)	2307.9 (2,376)	2874.54 (431.79) [2132.35 ; 3875.04]	2368.82 (303.45) [1836.19 ; 3055.96]	1.21 [0.82 ; 1.80] p=0.3298 [1]
European Union	2184.3 (1,397)	1271.7 (608)	2174.99 (333.86) [1598.41 ; 2959.56]	1240.85 (209.40) [884.42 ; 1740.94]	1.75 [1.11 ; 2.77] p=0.0172 [1]
Rest of the World	1016.7 (4,015)	782.3 (2,278)	1089.53 (67.65) [964.14 ; 1231.23]	796.22 (52.67) [698.98 ; 906.99]	1.37 [1.14 ; 1.64] p=0.0006 [1]
Interaction p-value					p=0.4134

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

Anhang 4-AA: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie ARCHES

TABLE 4.6.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (Seizure) (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2770	0.9999
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3344	0.9999
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2894	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3117	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Convulsion.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:43

TABLE 4.6.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (seizure) (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Convulsion.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:43

TABLE 4.6.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (Seizure) (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2770	0.9999
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3344	0.9999
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2894	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3117	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Convulsion.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:44

TABLE 4.6.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (Seizure) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2770	0.9999
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3344	0.9999
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2894	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3117	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	9.86 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Convulsion.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:45

TABLE 4.7.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	18 (12.6%)	125 (87.4%)	19.91 (0.52)	NE [22.11; NE]	1.67 [0.75; 3.72]	0.2039	0.9866
Placebo + ADT	121	9 (7.4%)	112 (92.6%)	10.50 (0.22)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0506	0.9866
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	4.81 (0.10)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	11.50 (NE)	NE [NE; NE]	0.61 [0.04; 9.78]	0.7231	0.8188
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.76 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	12 (10.9%)	98 (89.1%)	20.22 (0.57)	NE [22.11; NE]	1.20 [0.50; 2.85]	0.6834	0.8188
Placebo + ADT	98	9 (9.2%)	89 (90.8%)	10.37 (0.27)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	12.93 (0.52)	NE [NE; NE]	1.81 [0.43; 7.61]	0.4083	0.8188
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	2.85 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Hypertension.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:45

TABLE 4.7.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) – mSAF (Low Volume)

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	21.07 (0.38)	NE [22.11; NE]	1.83 [0.56; 5.96]	0.3094	0.9907
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	10.87 (0.15)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1721	0.9907
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	4.69 (0.10)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2278	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.76 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	7 (6.4%)	103 (93.6%)	21.08 (0.45)	NE [22.11; NE]	1.23 [0.39; 3.89]	0.7290	1.0000
Placebo + ADT	98	5 (5.1%)	93 (94.9%)	10.72 (0.21)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	13.67 (0.32)	NE [NE; NE]	34582449.25 [0.00; NE]	0.1287	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Hypertension.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:46

TABLE 4.7.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	13.29 (0.21)	NE [NE; NE]	1.52 [0.51; 4.53]	0.4520	0.9906
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	2.83 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1702	0.9906
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	4.89 (0.06)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	11.50 (NE)	NE [NE; NE]	18938459.64 [0.00; NE]	0.4475	0.9968
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	13.48 (0.20)	NE [NE; NE]	1.14 [0.31; 4.23]	0.8492	0.9968
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	4.83 (0.07)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	2.77 (0.05)	NE [NE; NE]	1.06 [0.21; 5.26]	0.9423	0.9968
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	2.85 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Hypertension.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:46

TABLE 4.7.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Hypertension.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:47

TABLE 4.8.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	1.84 (NE)	NE [NE; NE]	0.85 [0.05; 13.56]	0.9071	1.0000
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	4.37 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2278	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.37 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	1.84 (NE)	NE [NE; NE]	30816314.40 [0.00; NE]	0.3076	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Neutrophil count decreased', 'Neutropenia', 'Agranulocytosis',' Granulocyte count decreased', 'Granulocytopenia', 'Febrile neutropenia', 'Neutrophil percentage decreased', 'Band neutrophil count decreased', and 'Band neutrophil percentage decreased'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:48

TABLE 4.8.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	1.84 (NE)	NE [NE; NE]	0.85 [0.05; 13.56]	0.9071	1.0000
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	4.37 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2278	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.37 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	1.84 (NE)	NE [NE; NE]	30816314.40 [0.00; NE]	0.3076	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Neutrophil count decreased', 'Neutropenia', 'Agranulocytosis',' Granulocyte count decreased', 'Granulocytopenia', 'Febrile neutropenia', 'Neutrophil percentage decreased', 'Band neutrophil count decreased', and 'Band neutrophil percentage decreased'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:48

TABLE 4.8.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Neutrophil count decreased', 'Neutropenia', 'Agranulocytosis',' Granulocyte count decreased', 'Granulocytopenia', 'Febrile neutropenia', 'Neutrophil percentage decreased', 'Band neutrophil count decreased', and 'Band neutrophil percentage decreased'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:49

TABLE 4.8.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Neutrophil count decreased', 'Neutropenia', 'Agranulocytosis',' Granulocyte count decreased', 'Granulocytopenia', 'Febrile neutropenia', 'Neutrophil percentage decreased', 'Band neutrophil count decreased', and 'Band neutrophil percentage decreased'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:49

TABLE 4.9.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	10.00 (0.12)	NE [NE; NE]	1.00 [0.27; 3.72]	0.9965	0.9914
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	18.45 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	5.82 (0.14)	NE [NE; NE]	33845243.01 [0.00; NE]	0.0331	0.9914
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	5.80 (0.21)	NE [NE; NE]	2.17 [0.23; 20.87]	0.4920	0.8926
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	0.56 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	9.97 (0.14)	NE [NE; NE]	2.19 [0.42; 11.31]	0.3384	0.8926
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	18.68 (0.25)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	0.33 (NE)	NE [NE; NE]	1.01 [0.06; 16.14]	0.9948	0.8926
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	6.31 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms in MedDRA HLGT 'mental impairment disorders'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:50

TABLE 4.9.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	10.00 (0.12)	NE [NE; NE]	1.00 [0.27; 3.72]	0.9965	0.9914
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	18.45 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	5.82 (0.14)	NE [NE; NE]	33845243.01 [0.00; NE]	0.0331	0.9914
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	5.80 (0.21)	NE [NE; NE]	2.17 [0.23; 20.87]	0.4920	0.8926
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	0.56 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	9.97 (0.14)	NE [NE; NE]	2.19 [0.42; 11.31]	0.3384	0.8926
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	18.68 (0.25)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	0.33 (NE)	NE [NE; NE]	1.01 [0.06; 16.14]	0.9948	0.8926
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	6.31 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms in MedDRA HLGT 'mental impairment disorders'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:51

TABLE 4.9.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	8.02 (NE)	NE [NE; NE]	24741123.92 [0.00; NE]	0.3639	0.9992
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9992
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	8.02 (NE)	NE [NE; NE]	28376049.33 [0.00; NE]	0.3276	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms in MedDRA HLGT 'mental impairment disorders'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:51

TABLE 4.9.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	8.02 (NE)	NE [NE; NE]	0.71 [0.04; 11.42]	0.8070	1.0000
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	18.86 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	8.02 (NE)	NE [NE; NE]	0.78 [0.05; 12.63]	0.8595	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	18.86 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms in MedDRA HLGT 'mental impairment disorders'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:52

TABLE 4.10.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	5.76 (0.05)	NE [NE; NE]	25238157.15 [0.00; NE]	0.1117	0.9946
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	2.76 (NE)	NE [NE; NE]	0.57 [0.05; 6.32]	0.6437	0.9946
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	16.97 (0.40)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	1.05 (NE)	NE [NE; NE]	26497732.90 [0.00; NE]	0.3452	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	5.69 (0.11)	NE [NE; NE]	1.72 [0.29; 10.39]	0.5487	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	16.96 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'myocardial infarction' and 'other ischemic heart disease'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:53

TABLE 4.10.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	5.76 (0.05)	NE [NE; NE]	25238157.15 [0.00; NE]	0.1117	1.0000
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	2.76 (NE)	NE [NE; NE]	31485371.51 [0.00; NE]	0.3026	1.0000
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	1.05 (NE)	NE [NE; NE]	26497732.90 [0.00; NE]	0.3452	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	5.69 (0.11)	NE [NE; NE]	30646818.07 [0.00; NE]	0.0781	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'myocardial infarction' and 'other ischemic heart disease'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:53

TABLE 4.10.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	6.21 (NE)	NE [NE; NE]	24809154.73 [0.00; NE]	0.3631	0.9963
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1814	0.9963
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	16.97 (0.40)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	6.21 (NE)	NE [NE; NE]	0.56 [0.05; 6.18]	0.6277	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	16.96 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'myocardial infarction' and 'other ischemic heart disease'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:54

TABLE 4.10.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	10.68 (0.10)	NE [NE; NE]	24506583.88 [0.00; NE]	0.2018	0.9948
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1814	0.9948
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	16.97 (0.40)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	1.05 (NE)	NE [NE; NE]	26497732.90 [0.00; NE]	0.3452	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	10.74 (NE)	NE [NE; NE]	0.54 [0.05; 5.93]	0.6049	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	16.96 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'myocardial infarction' and 'other ischemic heart disease'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:55

TABLE 4.11.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	1.41 (0.01)	NE [NE; NE]	25383307.90 [0.00; NE]	0.1925	0.9954
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0567	0.9954
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	14.28 (0.34)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1001	1.0000
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	14.19 (0.78)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	1.41 (0.01)	NE [NE; NE]	26608851.44 [0.00; NE]	0.1809	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1444	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	10.53 (0.02)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'haemorrhagic central nervous system vascular conditions', 'ischaemic central nervous system vascular conditions' and 'cardiac failure'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:55

TABLE 4.11.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	1.41 (0.01)	NE [NE; NE]	25383307.90 [0.00; NE]	0.1925	0.9951
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1757	0.9951
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	14.49 (0.37)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1001	1.0000
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	14.19 (0.78)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	1.41 (0.01)	NE [NE; NE]	26608851.44 [0.00; NE]	0.1809	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'haemorrhagic central nervous system vascular conditions', 'ischaemic central nervous system vascular conditions' and 'cardiac failure'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:56

TABLE 4.11.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9989
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1850	0.9989
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	10.53 (0.02)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1444	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	10.53 (0.02)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'haemorrhagic central nervous system vascular conditions', 'ischaemic central nervous system vascular conditions' and 'cardiac failure'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:57

TABLE 4.11.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9988
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1755	0.9988
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	9.65 (0.24)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2506	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	0.76 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3117	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	9.82 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'haemorrhagic central nervous system vascular conditions', 'ischaemic central nervous system vascular conditions' and 'cardiac failure'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:58

TABLE 4.12.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of posterior reversible encephalopathy syndrome.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:58

TABLE 4.12.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of posterior reversible encephalopathy syndrome.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:59

TABLE 4.12.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of posterior reversible encephalopathy syndrome.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:00

TABLE 4.12.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of posterior reversible encephalopathy syndrome.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:00

TABLE 4.13.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	48 (33.6%)	95 (66.4%)	9.68 (0.45)	NE [NE; NE]	1.38 [0.88; 2.15]	0.1617	0.5588
Placebo + ADT	121	32 (26.4%)	89 (73.6%)	12.32 (0.49)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	7.99 (0.54)	NE [NE; NE]	1.81 [0.81; 4.04]	0.1412	0.5588
Placebo + ADT	53	10 (18.9%)	43 (81.1%)	9.81 (0.46)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	14 (42.4%)	19 (57.6%)	6.07 (0.64)	NE [5.52; NE]	1.07 [0.47; 2.41]	0.8775	0.2527
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	10.38 (1.40)	NE [2.14; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	36 (32.7%)	74 (67.3%)	9.89 (0.49)	NE [NE; NE]	1.31 [0.80; 2.17]	0.2814	0.2527
Placebo + ADT	98	27 (27.6%)	71 (72.4%)	10.05 (0.39)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	6.71 (0.46)	NE [NE; NE]	3.03 [1.08; 8.51]	0.0271	0.2527
Placebo + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	12.65 (0.50)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of fatigue, asthenia.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:01

TABLE 4.13.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) – mSAF (Low Volume)

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	143	46 (32.2%)	97 (67.8%)	8.34 (0.36)	NE [NE; NE]	1.45 [0.91; 2.31]	0.1152	0.8895
Placebo + ADT	121	29 (24.0%)	92 (76.0%)	12.58 (0.48)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	8.50 (0.49)	NE [NE; NE]	1.58 [0.66; 3.75]	0.3001	0.8895
Placebo + ADT	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	10.00 (0.42)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	13 (39.4%)	20 (60.6%)	6.32 (0.62)	NE [7.29; NE]	0.96 [0.42; 2.19]	0.9176	0.1059
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	10.38 (1.40)	NE [2.14; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	33 (30.0%)	77 (70.0%)	8.63 (0.40)	NE [NE; NE]	1.30 [0.77; 2.18]	0.3288	0.1059
Placebo + ADT	98	25 (25.5%)	73 (74.5%)	10.20 (0.38)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	6.87 (0.44)	NE [NE; NE]	4.63 [1.30; 16.43]	0.0091	0.1059
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	13.05 (0.44)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of fatigue, asthenia.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:02

TABLE 4.13.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	13.12 (0.13)	NE [NE; NE]	0.56 [0.09; 3.34]	0.5160	0.2221
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	7.49 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	3.61 (0.09)	NE [NE; NE]	3.27 [0.34; 31.44]	0.2770	0.2221
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	0.95 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	0.26 (NE)	NE [NE; NE]	23064202.44 [0.00; NE]	0.3841	0.8115
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	13.01 (0.17)	NE [NE; NE]	1.39 [0.23; 8.33]	0.7159	0.8115
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	7.49 (0.09)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	0.46 (NE)	NE [NE; NE]	0.51 [0.05; 5.62]	0.5748	0.8115
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	6.20 (0.15)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of fatigue, asthenia.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:02

TABLE 4.13.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	0.79 (NE)	NE [NE; NE]	0.84 [0.05; 13.35]	0.8986	1.0000
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	7.56 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	0.79 (NE)	NE [NE; NE]	0.92 [0.06; 14.78]	0.9554	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	7.56 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of fatigue, asthenia.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:03

TABLE 4.14.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	10.62 (0.08)	NE [NE; NE]	1.24 [0.21; 7.41]	0.8153	0.9938
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	8.49 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1080	0.9938
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	20.52 (0.51)	NE [21.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2482	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	21.13 (NE)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	10.59 (0.11)	NE [NE; NE]	1.41 [0.24; 8.44]	0.7055	1.0000
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	7.56 (0.04)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1441	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	8.47 (0.05)	NE [NE; NE]			

Note(s): Definition of the second primary malignancies is provided in the statistical analysis plan.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:03

TABLE 4.14.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	10.65 (0.08)	NE [NE; NE]	24679066.06 [0.00; NE]	0.1999	0.9966
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1965	0.9966
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	20.80 (0.45)	NE [21.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2482	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	21.13 (NE)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	10.64 (0.10)	NE [NE; NE]	1.87 [0.17; 20.58]	0.6047	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	4.57 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Definition of the second primary malignancies is provided in the statistical analysis plan.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:04

TABLE 4.14.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	5.49 (NE)	NE [NE; NE]	0.41 [0.04; 4.56]	0.4569	0.9957
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	8.49 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3433	0.9957
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	7.59 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	5.49 (NE)	NE [NE; NE]	0.95 [0.06; 15.25]	0.9735	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	7.59 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1441	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	8.47 (0.05)	NE [NE; NE]			

Note(s): Definition of the second primary malignancies is provided in the statistical analysis plan.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:05

TABLE 4.14.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	10.62 (0.08)	NE [NE; NE]	1.24 [0.21; 7.41]	0.8153	0.9938
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	8.49 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1080	0.9938
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	20.52 (0.51)	NE [21.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2482	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	21.13 (NE)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	10.59 (0.11)	NE [NE; NE]	1.41 [0.24; 8.44]	0.7055	1.0000
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	7.56 (0.04)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1441	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	8.47 (0.05)	NE [NE; NE]			

Note(s): Definition of the second primary malignancies is provided in the statistical analysis plan.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:05

TABLE 4.15.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	16.03 (0.12)	NE [NE; NE]	0.81 [0.16; 4.00]	0.7937	0.7094
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	10.31 (0.08)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	12.90 (0.36)	NE [NE; NE]	1.18 [0.29; 4.73]	0.8154	0.7094
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	20.85 (0.66)	NE [21.88; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.09 (0.49)	NE [NE; NE]	0.45 [0.07; 2.71]	0.3693	0.2407
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	20.42 (1.17)	NE [15.97; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	15.91 (0.17)	NE [NE; NE]	3.70 [0.41; 33.13]	0.2091	0.2407
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	2.14 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.58 (NE)	NE [NE; NE]	0.33 [0.03; 3.15]	0.3096	0.2407
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	10.21 (0.19)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of 'Fall'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:06

TABLE 4.15.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	16.03 (0.12)	NE [NE; NE]	0.81 [0.16; 4.00]	0.7937	0.7094
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	10.31 (0.08)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	12.90 (0.36)	NE [NE; NE]	1.18 [0.29; 4.73]	0.8154	0.7094
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	20.85 (0.66)	NE [21.88; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.09 (0.49)	NE [NE; NE]	0.45 [0.07; 2.71]	0.3693	0.2407
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	20.42 (1.17)	NE [15.97; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	15.91 (0.17)	NE [NE; NE]	3.70 [0.41; 33.13]	0.2091	0.2407
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	2.14 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.58 (NE)	NE [NE; NE]	0.33 [0.03; 3.15]	0.3096	0.2407
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	10.21 (0.19)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of 'Fall'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:06

TABLE 4.15.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of 'Fall'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:07

TABLE 4.15.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2574	0.9993
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	10.28 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9993
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1880	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	10.28 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of 'Fall'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:08

TABLE 4.16.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	14.69 (0.11)	NE [NE; NE]	1.01 [0.27; 3.78]	0.9828	0.6574
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	12.62 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	13.69 (0.29)	NE [NE; NE]	0.65 [0.15; 2.71]	0.5477	0.6574
Placebo + ADT	53	5 (9.4%)	48 (90.6%)	13.96 (0.37)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	14.48 (0.28)	NE [NE; NE]	1.25 [0.23; 6.84]	0.7964	0.3125
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	9.95 (0.46)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	7.94 (0.04)	NE [NE; NE]	1.38 [0.23; 8.28]	0.7208	0.3125
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	14.41 (0.20)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	7.49 (NE)	NE [NE; NE]	0.20 [0.02; 1.68]	0.0982	0.3125
Placebo + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	13.05 (0.30)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'Fractures'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:08

TABLE 4.16.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) – mSAF (Low Volume)

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	14.69 (0.11)	NE [NE; NE]	1.01 [0.27; 3.78]	0.9828	0.7884
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	12.62 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	13.84 (0.27)	NE [NE; NE]	0.74 [0.12; 4.43]	0.7399	0.7884
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	13.24 (0.28)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	14.48 (0.28)	NE [NE; NE]	1.25 [0.23; 6.84]	0.7964	0.8507
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	9.95 (0.46)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	7.94 (0.04)	NE [NE; NE]	2.80 [0.29; 26.89]	0.3523	0.8507
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	0.33 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0466	0.8507
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	13.26 (0.21)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'Fractures'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:09

TABLE 4.16.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9999
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	7.49 (NE)	NE [NE; NE]	0.53 [0.05; 5.89]	0.6024	0.9999
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	14.33 (0.31)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2888	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	14.55 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	7.49 (NE)	NE [NE; NE]	0.99 [0.06; 15.81]	0.9933	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	3.35 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'Fractures'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:09

TABLE 4.16.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2574	0.9954
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	10.28 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	7.62 (NE)	NE [NE; NE]	0.53 [0.05; 5.89]	0.6024	0.9954
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	14.33 (0.31)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1880	1.0000
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	10.28 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2888	1.0000
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	14.55 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	7.62 (NE)	NE [NE; NE]	0.99 [0.06; 15.81]	0.9933	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	3.35 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'Fractures'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:10

TABLE 4.17.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	13.43 (0.11)	NE [NE; NE]	1.70 [0.15; 18.75]	0.6610	0.9937
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	5.13 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	16.46 (0.57)	NE [NE; NE]	35404732.95 [0.00; NE]	0.0301	0.9937
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	2.74 (0.03)	NE [NE; NE]	22406875.86 [0.00; NE]	0.2268	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	13.42 (0.12)	NE [NE; NE]	28159561.65 [0.00; NE]	0.1680	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	17.05 (0.41)	NE [17.35; NE]	2.19 [0.20; 24.18]	0.5127	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	5.13 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Loss of consciousness', 'Syncope', and 'Presyncope'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:11

TABLE 4.17.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	3.22 (NE)	NE [NE; NE]	25704421.54 [0.00; NE]	0.3534	0.9998
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	4.95 (0.07)	NE [NE; NE]	32213003.06 [0.00; NE]	0.1406	0.9998
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	2.76 (NE)	NE [NE; NE]	22129219.70 [0.00; NE]	0.3966	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	4.99 (NE)	NE [NE; NE]	27339374.80 [0.00; NE]	0.3371	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.22 (NE)	NE [NE; NE]	30842330.57 [0.00; NE]	0.3074	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Loss of consciousness', 'Syncope', and 'Presyncope'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:11

TABLE 4.17.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	13.50 (NE)	NE [NE; NE]	0.84 [0.05; 13.36]	0.8989	0.9957
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	5.13 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	17.03 (0.44)	NE [NE; NE]	96219512.70 [0.00; NE]	0.1248	0.9957
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	2.17 (NE)	NE [NE; NE]	22129219.70 [0.00; NE]	0.3966	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	13.50 (NE)	NE [NE; NE]	28423770.75 [0.00; NE]	0.3272	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	17.35 (NE)	NE [17.35; NE]	1.11 [0.07; 17.78]	0.9431	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	5.13 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Loss of consciousness', 'Syncope', and 'Presyncope'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:12

TABLE 4.17.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9993
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	2.17 (NE)	NE [NE; NE]	31485371.51 [0.00; NE]	0.3026	0.9993
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	2.17 (NE)	NE [NE; NE]	22129219.70 [0.00; NE]	0.3966	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Loss of consciousness', 'Syncope', and 'Presyncope'.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:12

TABLE 4.18.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:13

TABLE 4.18.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:13

TABLE 4.18.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:14

TABLE 4.18.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:15

TABLE 4.19.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	33 (23.1%)	110 (76.9%)	13.43 (0.48)	NE [NE; NE]	0.78 [0.49; 1.26]	0.3122	0.0806
Placebo + ADT	121	35 (28.9%)	86 (71.1%)	14.42 (0.58)	NE [17.81; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	9.19 (0.53)	NE [NE; NE]	1.87 [0.83; 4.23]	0.1279	0.0806
Placebo + ADT	53	10 (18.9%)	43 (81.1%)	17.03 (0.81)	NE [19.48; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	13 (39.4%)	20 (60.6%)	11.84 (1.07)	NE [8.31; NE]	1.22 [0.50; 2.94]	0.6622	0.1899
Placebo + ADT	25	8 (32.0%)	17 (68.0%)	15.02 (1.58)	19.48 [11.63; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	21 (19.1%)	89 (80.9%)	9.26 (0.31)	NE [NE; NE]	0.68 [0.38; 1.20]	0.1772	0.1899
Placebo + ADT	98	28 (28.6%)	70 (71.4%)	14.61 (0.63)	NE [17.81; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	13.13 (0.86)	NE [16.30; NE]	1.67 [0.71; 3.91]	0.2348	0.1899
Placebo + ADT	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	11.72 (0.47)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Back pain, Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Pain in extremity, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness, Muscle spasms.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:15

TABLE 4.19.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	33 (23.1%)	110 (76.9%)	13.43 (0.48)	NE [NE; NE]	0.78 [0.49; 1.26]	0.3122	0.0511
Placebo + ADT	121	35 (28.9%)	86 (71.1%)	14.42 (0.58)	NE [17.81; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	9.19 (0.53)	NE [NE; NE]	2.12 [0.91; 4.93]	0.0739	0.0511
Placebo + ADT	53	9 (17.0%)	44 (83.0%)	17.36 (0.75)	NE [19.48; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	13 (39.4%)	20 (60.6%)	11.84 (1.07)	NE [8.31; NE]	1.22 [0.50; 2.94]	0.6622	0.1351
Placebo + ADT	25	8 (32.0%)	17 (68.0%)	15.02 (1.58)	19.48 [11.63; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	21 (19.1%)	89 (80.9%)	9.26 (0.31)	NE [NE; NE]	0.68 [0.38; 1.20]	0.1772	0.1351
Placebo + ADT	98	28 (28.6%)	70 (71.4%)	14.61 (0.63)	NE [17.81; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	13.13 (0.86)	NE [16.30; NE]	1.90 [0.79; 4.59]	0.1476	0.1351
Placebo + ADT	51	8 (15.7%)	43 (84.3%)	11.96 (0.41)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Back pain, Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Pain in extremity, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness, Muscle spasms.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:16

TABLE 4.19.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	5.55 (NE)	NE [NE; NE]	25035704.83 [0.00; NE]	0.3606	0.9964
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3363	0.9964
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	0.76 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	5.55 (NE)	NE [NE; NE]	1.00 [0.06; 15.98]	0.9993	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	0.76 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Back pain, Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Pain in extremity, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness, Muscle spasms.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:16

TABLE 4.19.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Back pain, Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Pain in extremity, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness, Muscle spasms.
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:17

TABLE 4.20.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Severe cutaneous adverse reactions".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:18

TABLE 4.20.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Severe cutaneous adverse reactions".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:18

TABLE 4.20.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Severe cutaneous adverse reactions".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:19

TABLE 4.20.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Severe cutaneous adverse reactions".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:19

TABLE 4.21.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	8.13 (0.08)	NE [NE; NE]	25104812.12 [0.00; NE]	0.1953	0.9989
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9989
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	8.11 (0.10)	NE [NE; NE]	27573983.33 [0.00; NE]	0.1728	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Angioedema".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:20

TABLE 4.21.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) – mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	8.18 (NE)	NE [NE; NE]	24741124.19 [0.00; NE]	0.3639	0.9992
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9992
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	8.18 (NE)	NE [NE; NE]	28376049.24 [0.00; NE]	0.3276	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Angioedema".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:20

TABLE 4.21.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	0.39 (NE)	NE [NE; NE]	25305143.38 [0.00; NE]	0.3576	0.9992
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9992
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	1 (0.9%)	109 (99.1%)	0.39 (NE)	NE [NE; NE]	26497733.68 [0.00; NE]	0.3452	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Angioedema".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:21

TABLE 4.21.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Angioedema".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:22

TABLE 4.22.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Overall) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	13.14 (0.19)	NE [NE; NE]	5.92 [0.73; 48.15]	0.0585	0.5394
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	0.20 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	4.10 (0.11)	NE [NE; NE]	2.15 [0.20; 23.74]	0.5211	0.5394
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	0.10 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	9.11 (0.30)	NE [NE; NE]	21154055.82 [0.00; NE]	0.2451	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	13.37 (0.17)	NE [NE; NE]	27308961.35 [0.00; NE]	0.0966	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	4.17 (0.13)	NE [NE; NE]	2.03 [0.37; 11.07]	0.4048	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	0.20 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): All PTs including term "Rash".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:22

TABLE 4.22.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Non-severe - NCI-CTCAE<3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	13.14 (0.19)	NE [NE; NE]	5.92 [0.73; 48.15]	0.0585	0.5394
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	0.20 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	4.10 (0.11)	NE [NE; NE]	2.15 [0.20; 23.74]	0.5211	0.5394
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	0.10 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	9.11 (0.30)	NE [NE; NE]	21154055.82 [0.00; NE]	0.2451	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	13.37 (0.17)	NE [NE; NE]	27308961.35 [0.00; NE]	0.0966	1.0000
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	4.17 (0.13)	NE [NE; NE]	2.03 [0.37; 11.07]	0.4048	1.0000
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	0.20 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): All PTs including term "Rash".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:23

TABLE 4.22.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Severe - NCI-CTCAE>= 3) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All PTs including term "Rash".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:23

TABLE 4.22.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	0 (0.0%)	143 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	0 (0.0%)	110 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	98	0 (0.0%)	98 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All PTs including term "Rash".
(a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:24

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (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; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Thursday, April 16, 2020 at 9:37:16

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Low Disease Volume Population	41.1 (224)	32.1 (142)	43.32 (9.64) [27.97 ; 67.11]	36.12 (8.27) [23.04 ; 56.65]	1.20 [0.64 ; 2.25] p=0.5694 [1]
Age Groups					
<75 years	36.4 (151)	32.1 (111)	38.36 (9.53) [23.53 ; 62.55]	36.42 (9.23) [22.12 ; 59.97]	1.05 [0.52 ; 2.12] p=0.8838 [1]
>=75 years	56.2 (73)	32.4 (31)	59.06 (29.13) [22.18 ; 157.21]	35.11 (18.09) [12.63 ; 97.61]	1.68 [0.41 ; 6.93] p=0.4677 [1]
Interaction p-value					p=0.5325
Geographic Regions					
North America	69.9 (60)	54.4 (56)	65.12 (34.51) [22.71 ; 186.76]	74.82 (34.26) [30.10 ; 185.95]	0.87 [0.22 ; 3.50] p=0.8433 [1]
European Union	98.5 (63)	69.0 (33)	107.48 (54.13) [39.12 ; 295.26]	69.06 (37.22) [23.42 ; 203.64]	1.56 [0.35 ; 6.84] p=0.5514 [1]
Rest of the World	25.6 (101)	18.2 (53)	26.00 (6.44) [15.97 ; 42.34]	16.02 (4.47) [9.25 ; 27.76]	1.62 [0.78 ; 3.38] p=0.1953 [1]
Interaction p-value					p=0.6949

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:16

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	0.9 (4)	2.27 (1.09) [0.89 ; 5.81]	0.96 (0.62) [0.27 ; 3.42]	2.37 [0.49 ; 11.49] p=0.2847 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	1.2 (4)	2.70 (1.40) [0.98 ; 7.49]	1.25 (0.84) [0.33 ; 4.71]	2.16 [0.41 ; 11.46] p=0.3665 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.0 (12)	1.4 (4)	2.78 (1.41) [1.03 ; 7.53]	1.50 (1.02) [0.39 ; 5.74]	1.85 [0.35 ; 9.82] p=0.4703 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:16

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
04.Cognitive And Memory Impairment					
Low Disease Volume Population	27.2 (148)	10.4 (46)	33.09 (10.25) [18.00 ; 60.85]	9.48 (3.13) [4.96 ; 18.15]	3.49 [1.43 ; 8.50] p=0.0061 [1]
Age Groups					
<75 years	28.7 (119)	13.0 (45)	35.47 (14.55) [15.82 ; 79.51]	11.88 (4.94) [5.24 ; 26.94]	2.99 [0.95 ; 9.43] p=0.0622 [1]
>=75 years	22.3 (29)	1.0 (1)	22.31 (4.14) [15.44 ; 32.26]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	21.37 [2.84 ; 160.89] p=0.0033 [2]
Interaction p-value					p=0.0284
Geographic Regions					
North America	87.3 (75)	32.1 (33)	83.03 (61.26) [19.14 ; 360.06]	23.03 (14.88) [6.38 ; 83.18]	3.60 [0.51 ; 25.32] p=0.1945 [1]
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	17.2 (68)	4.5 (13)	20.17 (6.45) [10.75 ; 37.86]	5.12 (2.13) [2.26 ; 11.63]	3.94 [1.40 ; 11.07] p=0.0095 [1]
Interaction p-value					p=0.9127

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Low Disease Volume Population	2.9 (16)	2.0 (9)	3.26 (1.33) [1.46 ; 7.29]	2.10 (1.00) [0.82 ; 5.36]	1.55 [0.45 ; 5.32] p=0.4859 [1]
Age Groups					
<75 years	2.7 (11)	1.4 (5)	3.08 (1.57) [1.13 ; 8.41]	1.32 (0.83) [0.39 ; 4.51]	2.32 [0.48 ; 11.36] p=0.2967 [1]
>=75 years	3.8 (5)	4.2 (4)	3.89 (2.60) [1.03 ; 14.66]	4.80 (3.44) [1.16 ; 19.89]	0.81 [0.12 ; 5.68] p=0.8317 [1]
Interaction p-value					p=0.4327
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	1.9 (2)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	1.20 [0.16 ; 8.75] p=0.8566 [2]
European Union	4.7 (3)	4.2 (2)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	4.18 (2.96) [1.01 ; 17.28]	1.12 [0.18 ; 7.00] p=0.9006 [2]
Rest of the World	2.8 (11)	1.7 (5)	3.33 (1.73) [1.19 ; 9.28]	1.68 (1.09) [0.47 ; 6.00]	1.98 [0.39 ; 10.12] p=0.4113 [1]
Interaction p-value					p=0.9247

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

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	Conventional NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Low Disease Volume Population	2.0 (11)	0.9 (4)	2.02 (0.61) [1.12 ; 3.65]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	2.23 [0.71 ; 7.03] p=0.1701 [2]
Age Groups					
<75 years	0.7 (3)	0.6 (2)	0.72 (0.42) [0.23 ; 2.25]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	1.25 [0.21 ; 7.55] p=0.8058 [2]
>=75 years	6.2 (8)	2.1 (2)	6.16 (2.18) [3.05 ; 12.42]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	2.95 [0.61 ; 14.16] p=0.1746 [2]
Interaction p-value					p=0.4786
Geographic Regions					
North America	7.0 (6)	1.0 (1)	6.98 (2.85) [3.10 ; 15.72]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	7.19 [0.84 ; 61.59] p=0.0713 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (4)	1.0 (3)	1.01 (0.51) [0.38 ; 2.71]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	0.98 [0.22 ; 4.42] p=0.9822 [2]
Interaction p-value					p=0.1334

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Low Disease Volume Population	177.5 (967)	108.4 (479)	180.79 (17.33) [149.74 ; 218.29]	111.94 (11.49) [91.48 ; 136.98]	1.62 [1.23 ; 2.13] p=0.0007 [1]
Age Groups					
<75 years	175.5 (728)	103.4 (358)	181.22 (20.47) [145.09 ; 226.34]	106.31 (12.76) [83.94 ; 134.64]	1.70 [1.23 ; 2.36] p=0.0013 [1]
>=75 years	184.0 (239)	126.4 (121)	180.16 (32.30) [126.22 ; 257.16]	129.99 (25.54) [88.01 ; 192.00]	1.39 [0.82 ; 2.35] p=0.2229 [1]
Interaction p-value					p=0.5174
Geographic Regions					
North America	203.8 (175)	205.9 (212)	203.52 (45.85) [130.05 ; 318.51]	192.19 (37.12) [130.90 ; 282.18]	1.06 [0.59 ; 1.91] p=0.8474 [1]
European Union	182.9 (117)	58.6 (28)	180.99 (53.90) [99.58 ; 328.98]	75.84 (27.35) [36.78 ; 156.39]	2.39 [0.93 ; 6.10] p=0.0685 [1]
Rest of the World	170.9 (675)	82.1 (239)	174.83 (18.93) [141.26 ; 216.37]	86.24 (10.91) [67.22 ; 110.64]	2.03 [1.46 ; 2.81] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.1138

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Low Disease Volume Population	1.1 (6)	3.2 (14)	1.11 (0.57) [0.41 ; 3.03]	3.60 (1.47) [1.61 ; 8.06]	0.31 [0.09 ; 1.12] p=0.0733 [1]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	3.8 (13)	0.49 (0.39) [0.10 ; 2.34]	4.45 (2.01) [1.83 ; 10.83]	0.11 [0.02 ; 0.67] p=0.0164 [1]
>=75 years	3.1 (4)	1.0 (1)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.95 [0.32 ; 27.11] p=0.3360 [2]
Interaction p-value					p=0.0209
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.3 (1)	4.8 (14)	0.25 (0.25) [0.04 ; 1.81]	4.80 (1.28) [2.84 ; 8.13]	0.05 [0.01 ; 0.40] p=0.0048 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Low Disease Volume Population	8.4 (46)	3.4 (15)	8.25 (1.87) [5.29 ; 12.87]	3.42 (1.08) [1.84 ; 6.36]	2.41 [1.12 ; 5.18] p=0.0239 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (38)	2.0 (7)	9.15 (1.48) [6.65 ; 12.59]	2.02 (0.76) [0.96 ; 4.25]	4.53 [2.02 ; 10.18] p=0.0003 [2]
>=75 years	6.2 (8)	8.4 (8)	5.97 (2.42) [2.68 ; 13.34]	7.90 (3.26) [3.49 ; 17.91]	0.76 [0.24 ; 2.37] p=0.6283 [1]
Interaction p-value					p=0.0053
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	5.8 (6)	15.76 (6.52) [6.92 ; 35.88]	5.76 (2.86) [2.15 ; 15.45]	2.74 [0.76 ; 9.90] p=0.1230 [1]
European Union	3.1 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	7.6 (30)	3.1 (9)	7.37 (2.08) [4.23 ; 12.86]	3.14 (1.29) [1.40 ; 7.03]	2.35 [0.88 ; 6.26] p=0.0874 [1]
Interaction p-value					p=0.8346

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Low Disease Volume Population	5.0 (27)	2.9 (13)	4.94 (1.35) [2.89 ; 8.45]	2.76 (0.95) [1.40 ; 5.41]	1.79 [0.76 ; 4.24] p=0.1835 [1]
Age Groups					
<75 years	3.4 (14)	2.6 (9)	3.27 (1.26) [1.53 ; 6.99]	2.42 (1.07) [1.02 ; 5.76]	1.35 [0.43 ; 4.27] p=0.6071 [1]
>=75 years	10.0 (13)	4.2 (4)	10.00 (2.77) [5.77 ; 17.35]	4.18 (2.09) [1.55 ; 11.27]	2.40 [0.77 ; 7.45] p=0.1299 [2]
Interaction p-value					p=0.3913
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.9 (2)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	0.60 [0.05 ; 6.84] p=0.6770 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	6.6 (26)	3.8 (11)	6.71 (1.93) [3.82 ; 11.81]	3.54 (1.34) [1.68 ; 7.46]	1.90 [0.74 ; 4.84] p=0.1790 [1]
Interaction p-value					p=0.4036

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	0.9 (4)	3.85 (0.84) [2.51 ; 5.92]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	4.26 [1.46 ; 12.45] p=0.0082 [2]
Age Groups					
<75 years	4.3 (18)	0.6 (2)	4.34 (1.02) [2.73 ; 6.89]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	7.51 [1.73 ; 32.56] p=0.0072 [2]
>=75 years	2.3 (3)	2.1 (2)	2.31 (1.33) [0.73 ; 7.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.11 [0.18 ; 6.77] p=0.9128 [2]
Interaction p-value					p=0.1048
Geographic Regions					
North America	14.0 (12)	1.0 (1)	13.96 (4.03) [7.86 ; 24.79]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	14.38 [1.82 ; 113.93] p=0.0122 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (8)	1.0 (3)	2.02 (0.72) [1.01 ; 4.06]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	1.97 [0.52 ; 7.46] p=0.3189 [2]
Interaction p-value					p=0.1099

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:17

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
13.Thrombocytopenia					
Low Disease Volume Population	2.2 (12)	1.4 (6)	3.57 (3.40) [0.55 ; 23.27]	1.62 (1.59) [0.24 ; 11.16]	2.20 [0.15 ; 32.17] p=0.5652 [1]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	1.7 (6)	2.16 (2.00) [0.35 ; 13.36]	2.14 (2.11) [0.31 ; 14.95]	1.01 [0.07 ; 14.55] p=0.9931 [1]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	5.8 (6)	--	--	Model not estimable
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.8 (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; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Thursday, April 16, 2020 at 9:37:18

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Low Disease Volume Population	128.5 (700)	104.5 (462)	125.91 (15.72) [98.51 ; 160.93]	115.10 (14.88) [89.26 ; 148.41]	1.09 [0.77 ; 1.56] p=0.6178 [1]
Age Groups					
<75 years	145.1 (602)	106.3 (368)	143.51 (19.71) [109.53 ; 188.04]	116.96 (16.62) [88.43 ; 154.71]	1.23 [0.83 ; 1.81] p=0.3015 [1]
>=75 years	75.5 (98)	98.2 (94)	72.94 (20.95) [41.25 ; 128.99]	109.50 (32.53) [60.72 ; 197.46]	0.67 [0.29 ; 1.51] p=0.3280 [1]
Interaction p-value					p=0.1588
Geographic Regions					
North America	249.2 (214)	202.0 (208)	234.45 (51.87) [151.01 ; 364.00]	214.91 (41.46) [146.45 ; 315.38]	1.09 [0.61 ; 1.96] p=0.7676 [1]
European Union	215.8 (138)	144.3 (69)	186.71 (54.10) [104.39 ; 333.95]	154.78 (49.86) [81.10 ; 295.42]	1.21 [0.51 ; 2.88] p=0.6669 [1]
Rest of the World	88.1 (348)	63.5 (185)	86.18 (13.85) [62.81 ; 118.26]	67.71 (12.04) [47.71 ; 96.10]	1.27 [0.79 ; 2.04] p=0.3152 [1]
Interaction p-value					p=0.9213

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:18

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
15.Severe Cutaneous Adverse Reactions					
Low Disease Volume Population	0	0.2 (1)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0.3 (1)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:18

TABLE 7.5: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
17.Rash					
Low Disease Volume Population	7.2 (39)	6.8 (30)	8.68 (3.39) [4.02 ; 18.70]	6.15 (2.49) [2.77 ; 13.65]	1.41 [0.47 ; 4.26] p=0.5422 [1]
Age Groups					
<75 years	8.4 (35)	8.4 (29)	10.63 (4.78) [4.39 ; 25.77]	7.11 (3.22) [2.91 ; 17.34]	1.50 [0.43 ; 5.26] p=0.5291 [1]
>=75 years	3.1 (4)	1.0 (1)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.95 [0.32 ; 27.11] p=0.3360 [2]
Interaction p-value					p=0.3492
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	3.9 (4)	10.47 (3.49) [5.40 ; 20.32]	3.88 (1.94) [1.44 ; 10.49]	2.70 [0.82 ; 8.91] p=0.1024 [2]
European Union	15.6 (10)	2.1 (1)	15.63 (4.94) [8.28 ; 29.47]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	7.48 [0.91 ; 61.33] p=0.0606 [2]
Rest of the World	5.1 (20)	8.6 (25)	4.84 (2.28) [1.91 ; 12.25]	7.14 (3.42) [2.78 ; 18.33]	0.68 [0.18 ; 2.54] p=0.5629 [1]
Interaction p-value					p=0.0097

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:37:18

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Low Disease Volume Population	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.1 (4)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:07

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Low Disease Volume Population	32.3 (176)	22.6 (100)	32.77 (7.34) [21.10 ; 50.89]	22.79 (5.39) [14.32 ; 36.28]	1.44 [0.76 ; 2.73] p=0.2657 [1]
Age Groups					
<75 years	27.2 (113)	25.1 (87)	28.58 (7.00) [17.64 ; 46.29]	26.39 (6.65) [16.08 ; 43.32]	1.08 [0.54 ; 2.16] p=0.8211 [1]
>=75 years	48.5 (63)	13.6 (13)	44.51 (24.08) [15.21 ; 130.25]	11.46 (6.99) [3.42 ; 38.46]	3.88 [0.77 ; 19.58] p=0.0992 [1]
Interaction p-value					p=0.1018
Geographic Regions					
North America	58.2 (50)	37.9 (39)	53.66 (29.97) [17.68 ; 162.89]	44.00 (21.56) [16.61 ; 116.55]	1.22 [0.28 ; 5.34] p=0.7901 [1]
European Union	65.7 (42)	31.4 (15)	64.50 (34.61) [21.97 ; 189.34]	29.32 (17.80) [8.67 ; 99.15]	2.20 [0.43 ; 11.18] p=0.3352 [1]
Rest of the World	21.3 (84)	15.8 (46)	21.36 (5.41) [12.98 ; 35.17]	13.98 (4.00) [7.96 ; 24.56]	1.53 [0.72 ; 3.24] p=0.2679 [1]
Interaction p-value					p=0.8613

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:07

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	0.7 (3)	2.27 (1.10) [0.87 ; 5.90]	0.65 (0.46) [0.16 ; 2.62]	3.49 [0.64 ; 18.90] p=0.1468 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	0.9 (3)	2.70 (1.43) [0.96 ; 7.63]	0.84 (0.61) [0.20 ; 3.54]	3.23 [0.55 ; 19.14] p=0.1951 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.0 (12)	1.0 (3)	2.77 (1.43) [1.00 ; 7.66]	1.00 (0.74) [0.23 ; 4.29]	2.78 [0.47 ; 16.44] p=0.2580 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:07

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
04.Cognitive And Memory Impairment					
Low Disease Volume Population	27.2 (148)	10.4 (46)	33.09 (10.25) [18.00 ; 60.85]	9.48 (3.13) [4.96 ; 18.15]	3.49 [1.43 ; 8.50] p=0.0061 [1]
Age Groups					
<75 years	28.7 (119)	13.0 (45)	35.47 (14.55) [15.82 ; 79.51]	11.88 (4.94) [5.24 ; 26.94]	2.99 [0.95 ; 9.43] p=0.0622 [1]
>=75 years	22.3 (29)	1.0 (1)	22.31 (4.14) [15.44 ; 32.26]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	21.37 [2.84 ; 160.89] p=0.0033 [2]
Interaction p-value					p=0.0284
Geographic Regions					
North America	87.3 (75)	32.1 (33)	83.03 (61.26) [19.14 ; 360.06]	23.03 (14.88) [6.38 ; 83.18]	3.60 [0.51 ; 25.32] p=0.1945 [1]
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	17.2 (68)	4.5 (13)	20.17 (6.45) [10.75 ; 37.86]	5.12 (2.13) [2.26 ; 11.63]	3.94 [1.40 ; 11.07] p=0.0095 [1]
Interaction p-value					p=0.9127

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Low Disease Volume Population	1.7 (9)	1.6 (7)	1.75 (0.93) [0.62 ; 4.97]	1.64 (0.95) [0.53 ; 5.12]	1.06 [0.23 ; 4.98] p=0.9365 [1]
Age Groups					
<75 years	1.0 (4)	1.2 (4)	0.96 (0.48) [0.36 ; 2.58]	1.15 (0.58) [0.43 ; 3.09]	0.83 [0.21 ; 3.36] p=0.7983 [2]
>=75 years	3.8 (5)	3.1 (3)	3.89 (2.77) [0.94 ; 15.98]	3.37 (2.74) [0.67 ; 16.94]	1.15 [0.13 ; 9.84] p=0.8965 [1]
Interaction p-value					p=0.7040
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.9 (2)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	0.60 [0.05 ; 6.84] p=0.6770 [2]
European Union	4.7 (3)	2.1 (1)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	2.24 [0.22 ; 22.75] p=0.4874 [2]
Rest of the World	1.3 (5)	1.4 (4)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	1.37 (0.69) [0.51 ; 3.67]	0.92 [0.25 ; 3.45] p=0.9033 [2]
Interaction p-value					p=0.7131

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Low Disease Volume Population	1.7 (9)	0.7 (3)	1.65 (0.55) [0.86 ; 3.18]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	2.43 [0.66 ; 9.03] p=0.1829 [2]
Age Groups					
<75 years	0.7 (3)	0.6 (2)	0.72 (0.42) [0.23 ; 2.25]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	1.25 [0.21 ; 7.55] p=0.8058 [2]
>=75 years	4.6 (6)	1.0 (1)	4.62 (1.88) [2.05 ; 10.38]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	4.42 [0.52 ; 37.72] p=0.1719 [2]
Interaction p-value					p=0.3727
Geographic Regions					
North America	5.8 (5)	1.0 (1)	5.82 (2.60) [2.39 ; 14.16]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	5.99 [0.68 ; 52.91] p=0.1058 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (4)	0.7 (2)	1.01 (0.51) [0.38 ; 2.71]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.47 [0.27 ; 8.12] p=0.6541 [2]
Interaction p-value					p=0.3160

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Low Disease Volume Population	174.9 (953)	108.2 (478)	177.40 (16.97) [146.99 ; 214.11]	111.55 (11.43) [91.20 ; 136.44]	1.59 [1.21 ; 2.09] p=0.0010 [1]
Age Groups					
<75 years	174.3 (723)	103.4 (358)	178.96 (20.22) [143.28 ; 223.52]	106.31 (12.76) [83.94 ; 134.64]	1.68 [1.22 ; 2.33] p=0.0017 [1]
>=75 years	177.1 (230)	125.4 (120)	173.44 (30.79) [121.93 ; 246.70]	128.29 (24.94) [87.22 ; 188.71]	1.35 [0.80 ; 2.28] p=0.2550 [1]
Interaction p-value					p=0.4919
Geographic Regions					
North America	199.1 (171)	205.9 (212)	196.04 (44.35) [125.02 ; 307.38]	192.19 (37.27) [130.69 ; 282.61]	1.02 [0.56 ; 1.84] p=0.9471 [1]
European Union	178.2 (114)	56.5 (27)	176.45 (51.77) [97.93 ; 317.90]	72.21 (25.85) [35.20 ; 148.12]	2.44 [0.97 ; 6.18] p=0.0590 [1]
Rest of the World	169.1 (668)	82.1 (239)	172.69 (18.65) [139.61 ; 213.60]	86.23 (10.88) [67.26 ; 110.54]	2.00 [1.44 ; 2.78] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0901

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	1.8 (8)	0.92 (0.66) [0.23 ; 3.77]	2.03 (1.35) [0.55 ; 7.50]	0.45 [0.07 ; 3.10] p=0.4192 [1]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	2.3 (8)	0.50 (0.49) [0.07 ; 3.38]	2.67 (1.98) [0.62 ; 11.51]	0.19 [0.02 ; 2.08] p=0.1719 [1]
>=75 years	2.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	2.7 (8)	--	--	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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Low Disease Volume Population	7.5 (41)	3.2 (14)	7.32 (1.83) [4.47 ; 11.98]	3.19 (1.08) [1.64 ; 6.21]	2.29 [1.00 ; 5.25] p=0.0494 [1]
Age Groups					
<75 years	8.2 (34)	2.0 (7)	8.19 (1.40) [5.84 ; 11.48]	2.02 (0.76) [0.96 ; 4.25]	4.05 [1.79 ; 9.17] p=0.0008 [2]
>=75 years	5.4 (7)	7.3 (7)	5.15 (2.33) [2.10 ; 12.64]	6.76 (3.13) [2.70 ; 16.94]	0.76 [0.21 ; 2.74] p=0.6735 [1]
Interaction p-value					p=0.0122
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	5.8 (6)	15.76 (6.52) [6.92 ; 35.88]	5.76 (2.86) [2.15 ; 15.45]	2.74 [0.76 ; 9.90] p=0.1230 [1]
European Union	3.1 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	6.3 (25)	2.7 (8)	6.05 (2.01) [3.14 ; 11.65]	2.78 (1.28) [1.13 ; 6.88]	2.17 [0.71 ; 6.64] p=0.1722 [1]
Interaction p-value					p=0.7604

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

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	Conventional NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	2.0 (9)	3.78 (1.24) [1.98 ; 7.20]	1.85 (0.78) [0.81 ; 4.25]	2.04 [0.71 ; 5.84] p=0.1833 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	2.0 (7)	2.80 (1.32) [1.11 ; 7.06]	1.83 (0.99) [0.63 ; 5.28]	1.53 [0.38 ; 6.26] p=0.5505 [1]
>=75 years	6.9 (9)	2.1 (2)	6.92 (2.31) [3.57 ; 13.42]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	3.32 [0.70 ; 15.65] p=0.1284 [2]
Interaction p-value					p=0.3587
Geographic Regions					
North America	0	1.9 (2)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.3 (21)	2.4 (7)	5.34 (1.82) [2.73 ; 10.46]	2.16 (1.03) [0.84 ; 5.53]	2.47 [0.78 ; 7.85] p=0.1236 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Low Disease Volume Population	2.0 (11)	0.2 (1)	2.02 (0.61) [1.12 ; 3.65]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	8.92 [1.15 ; 69.55] p=0.0367 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	0.3 (1)	2.41 (0.76) [1.29 ; 4.49]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	8.35 [1.06 ; 65.73] p=0.0440 [2]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (2)	0.3 (1)	0.51 (0.36) [0.13 ; 2.04]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	1.47 [0.13 ; 16.45] p=0.7514 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:08

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
13.Thrombocytopenia					
Low Disease Volume Population	2.2 (12)	1.4 (6)	3.57 (3.40) [0.55 ; 23.27]	1.62 (1.59) [0.24 ; 11.16]	2.20 [0.15 ; 32.17] p=0.5652 [1]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	1.7 (6)	2.16 (2.00) [0.35 ; 13.36]	2.14 (2.11) [0.31 ; 14.95]	1.01 [0.07 ; 14.55] p=0.9931 [1]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	5.8 (6)	--	--	Model not estimable
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.8 (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; SE: Standard Error.
Source Data: SANB. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\AE_NB_SocPt.sas] run Thursday, April 16, 2020 at 9:38:09

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Low Disease Volume Population	127.6 (695)	103.6 (458)	124.50 (15.74) [97.11 ; 159.61]	112.82 (14.76) [87.24 ; 145.90]	1.10 [0.77 ; 1.58] p=0.5885 [1]
Age Groups					
<75 years	144.1 (598)	105.4 (365)	141.82 (19.80) [107.75 ; 186.67]	114.79 (16.56) [86.42 ; 152.49]	1.24 [0.83 ; 1.83] p=0.2931 [1]
>=75 years	74.7 (97)	97.2 (93)	72.39 (20.73) [41.01 ; 127.78]	106.86 (31.64) [59.37 ; 192.32]	0.68 [0.30 ; 1.53] p=0.3468 [1]
Interaction p-value					p=0.1689
Geographic Regions					
North America	246.8 (212)	200.1 (206)	229.22 (51.91) [146.12 ; 359.57]	210.72 (41.56) [142.37 ; 311.89]	1.09 [0.60 ; 1.98] p=0.7801 [1]
European Union	215.8 (138)	144.3 (69)	186.71 (54.10) [104.39 ; 333.95]	154.78 (49.86) [81.10 ; 295.42]	1.21 [0.51 ; 2.88] p=0.6669 [1]
Rest of the World	87.4 (345)	62.8 (183)	85.47 (13.88) [62.08 ; 117.68]	65.94 (11.83) [46.31 ; 93.88]	1.30 [0.80 ; 2.09] p=0.2846 [1]
Interaction p-value					p=0.9048

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:09

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
15.Severe Cutaneous Adverse Reactions					
Low Disease Volume Population	0	0.2 (1)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0.3 (1)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:09

TABLE 7.6: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Non-severe (NCI-CTCAE<3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

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	Conventional NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
17.Rash					
Low Disease Volume Population	7.2 (39)	6.8 (30)	8.68 (3.39) [4.02 ; 18.70]	6.15 (2.49) [2.77 ; 13.65]	1.41 [0.47 ; 4.26] p=0.5422 [1]
Age Groups					
<75 years	8.4 (35)	8.4 (29)	10.63 (4.78) [4.39 ; 25.77]	7.11 (3.22) [2.91 ; 17.34]	1.50 [0.43 ; 5.26] p=0.5291 [1]
>=75 years	3.1 (4)	1.0 (1)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.95 [0.32 ; 27.11] p=0.3360 [2]
Interaction p-value					p=0.3492
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	3.9 (4)	10.47 (3.49) [5.40 ; 20.32]	3.88 (1.94) [1.44 ; 10.49]	2.70 [0.82 ; 8.91] p=0.1024 [2]
European Union	15.6 (10)	2.1 (1)	15.63 (4.94) [8.28 ; 29.47]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	7.48 [0.91 ; 61.33] p=0.0606 [2]
Rest of the World	5.1 (20)	8.6 (25)	4.84 (2.28) [1.91 ; 12.25]	7.14 (3.42) [2.78 ; 18.33]	0.68 [0.18 ; 2.54] p=0.5629 [1]
Interaction p-value					p=0.0097

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:09

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Low Disease Volume Population	0.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (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	0.3 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:56

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Low Disease Volume Population	8.8 (48)	9.5 (42)	10.32 (4.23) [4.61 ; 23.10]	13.47 (5.40) [6.12 ; 29.64]	0.77 [0.25 ; 2.36] p=0.6423 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (38)	6.9 (24)	9.69 (4.67) [3.75 ; 25.04]	10.00 (4.94) [3.79 ; 26.42]	0.97 [0.25 ; 3.77] p=0.9634 [1]
>=75 years	7.7 (10)	18.8 (18)	11.81 (9.03) [2.59 ; 53.85]	24.37 (16.52) [6.35 ; 93.58]	0.48 [0.06 ; 3.67] p=0.4793 [1]
Interaction p-value					p=0.6373
Geographic Regions					
North America	11.6 (10)	16.5 (17)	11.69 (11.33) [1.70 ; 80.29]	30.84 (24.97) [6.16 ; 154.25]	0.38 [0.03 ; 4.67] p=0.4445 [1]
European Union	32.8 (21)	37.6 (18)	41.59 (31.55) [9.08 ; 190.54]	40.70 (30.63) [8.99 ; 184.29]	1.02 [0.12 ; 8.73] p=0.9839 [1]
Rest of the World	4.3 (17)	2.4 (7)	4.65 (1.92) [2.06 ; 10.51]	2.25 (1.19) [0.80 ; 6.36]	2.06 [0.55 ; 7.72] p=0.2811 [1]
Interaction p-value					p=0.3940

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:56

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
03.Neutrophil Count Decreased					
Low Disease Volume Population	0	0.2 (1)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0.3 (1)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	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	0.3 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:56

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Low Disease Volume Population	1.3 (7)	0.5 (2)	1.28 (0.49) [0.61 ; 2.70]	0.45 (0.32) [0.11 ; 1.82]	2.84 [0.59 ; 13.73] p=0.1938 [2]
Age Groups					
<75 years	1.7 (7)	0.3 (1)	1.69 (0.64) [0.80 ; 3.55]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	5.84 [0.71 ; 47.88] p=0.0998 [2]
>=75 years	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	2.1 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (6)	0.3 (1)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	4.42 [0.53 ; 37.11] p=0.1698 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:56

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Low Disease Volume Population	0.4 (2)	0.2 (1)	0.37 (0.26) [0.09 ; 1.47]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	1.62 [0.15 ; 18.02] p=0.6929 [2]
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	1.5 (2)	1.0 (1)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	1.47 [0.13 ; 16.76] p=0.7521 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	0.3 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
08.Fatigue					
Low Disease Volume Population	2.6 (14)	0.2 (1)	2.57 (0.69) [1.52 ; 4.34]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	11.36 [1.48 ; 86.90] p=0.0194 [2]
Age Groups					
<75 years	1.2 (5)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	6.9 (9)	1.0 (1)	6.92 (2.31) [3.57 ; 13.42]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	6.63 [0.82 ; 53.74] p=0.0758 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.7 (3)	2.1 (1)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	2.24 [0.22 ; 22.75] p=0.4874 [2]
Rest of the World	1.8 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Low Disease Volume Population	0.2 (1)	1.4 (6)	0.18 (0.18) [0.03 ; 1.31]	1.36 (0.55) [0.61 ; 3.03]	0.14 [0.02 ; 1.13] p=0.0647 [2]
Age Groups					
<75 years	0	1.4 (5)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [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	0.3 (1)	2.1 (6)	0.25 (0.25) [0.04 ; 1.81]	2.06 (0.84) [0.92 ; 4.60]	0.12 [0.01 ; 1.03] p=0.0533 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	0.2 (1)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	4.06 [0.47 ; 34.95] p=0.2019 [2]
Age Groups					
<75 years	1.0 (4)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [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	1.3 (5)	0.3 (1)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	3.69 [0.43 ; 31.87] p=0.2347 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

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	Conventional NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Low Disease Volume Population	1.1 (6)	0.9 (4)	1.10 (0.45) [0.49 ; 2.46]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	1.22 [0.34 ; 4.33] p=0.7612 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	0.6 (2)	0.48 (0.34) [0.12 ; 1.94]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	0.83 [0.12 ; 5.97] p=0.8566 [2]
>=75 years	3.1 (4)	2.1 (2)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.47 [0.26 ; 8.22] p=0.6552 [2]
Interaction p-value					p=0.6674
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (5)	1.4 (4)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	1.37 (0.69) [0.51 ; 3.67]	0.92 [0.25 ; 3.45] p=0.9033 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	0.7 (3)	1.83 (0.58) [0.99 ; 3.42]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	2.70 [0.74 ; 9.86] p=0.1315 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	0.3 (1)	1.93 (0.68) [0.96 ; 3.86]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	6.68 [0.83 ; 53.83] p=0.0745 [2]
>=75 years	1.5 (2)	2.1 (2)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	0.74 [0.10 ; 5.36] p=0.7609 [2]
Interaction p-value					p=0.1314
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	1.0 (1)	3.49 (2.02) [1.11 ; 11.00]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	3.60 [0.36 ; 35.72] p=0.2708 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (6)	0.7 (2)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	2.21 [0.44 ; 11.04] p=0.3318 [2]
Interaction p-value					p=0.7314

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.7: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events of Interest Severe (NCI-CTCAE>=3) - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	 Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	0.9 (4)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	1.01 [0.27 ; 3.79] p=0.9834 [2]
Age Groups					
<75 years	1.0 (4)	0.9 (3)	0.96 (0.48) [0.36 ; 2.58]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	1.11 [0.25 ; 5.00] p=0.8889 [2]
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [2]
Interaction p-value					p=0.7978
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	1.9 (2)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	1.20 [0.16 ; 8.75] p=0.8566 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.8 (3)	0.7 (2)	0.76 (0.44) [0.24 ; 2.37]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.11 [0.18 ; 6.67] p=0.9122 [2]
Interaction p-value					p=0.9527

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:38:57

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Table page 2 of 11.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
01.Convulsion Or Seizure					
Low Disease Volume Population	0.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.1 (4)	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:43

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
02.Hypertension					
Low Disease Volume Population	0	0.2 (1)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	0.3 (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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:43

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
05.Ischemic Heart Disease					
Low Disease Volume Population	1.1 (6)	0.9 (4)	1.20 (0.65) [0.42 ; 3.46]	0.89 (0.55) [0.27 ; 2.98]	1.34 [0.27 ; 6.70] p=0.7177 [1]
Age Groups					
<75 years	1.4 (6)	0.6 (2)	1.64 (0.96) [0.51 ; 5.22]	0.50 (0.41) [0.10 ; 2.55]	3.28 [0.44 ; 24.66] p=0.2473 [1]
>=75 years	0	2.1 (2)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	0	2.1 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (5)	0.7 (2)	1.56 (1.09) [0.39 ; 6.20]	0.56 (0.51) [0.10 ; 3.32]	2.77 [0.29 ; 26.99] p=0.3781 [1]
Interaction p-value					p=0.7935

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:43

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

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	Conventional NSAA + ADT	Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
06.Other Selected Cardiovascular Events					
Low Disease Volume Population	1.1 (6)	0.5 (2)	1.10 (0.45) [0.49 ; 2.46]	0.45 (0.32) [0.11 ; 1.82]	2.43 [0.49 ; 12.12] p=0.2766 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.1 (4)	2.1 (2)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.47 [0.26 ; 8.22] p=0.6552 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.8 (3)	0.7 (2)	0.76 (0.44) [0.24 ; 2.37]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.11 [0.18 ; 6.67] p=0.9122 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
09.Second Primary Malignancies					
Low Disease Volume Population	0.2 (1)	1.4 (6)	0.18 (0.18) [0.03 ; 1.31]	1.36 (0.55) [0.61 ; 3.03]	0.14 [0.02 ; 1.13] p=0.0647 [2]
Age Groups					
<75 years	0	1.4 (5)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [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	0.3 (1)	2.1 (6)	0.25 (0.25) [0.04 ; 1.81]	2.06 (0.84) [0.92 ; 4.60]	0.12 [0.01 ; 1.03] p=0.0533 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
10.Fall					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	0.2 (1)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	4.06 [0.47 ; 34.95] p=0.2019 [2]
Age Groups					
<75 years	1.0 (4)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [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	1.3 (5)	0.3 (1)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	3.69 [0.43 ; 31.87] p=0.2347 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
11.Fracture					
Low Disease Volume Population	1.5 (8)	1.1 (5)	1.47 (0.52) [0.73 ; 2.94]	1.13 (0.51) [0.47 ; 2.72]	1.30 [0.42 ; 3.98] p=0.6475 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	0.6 (2)	0.48 (0.34) [0.12 ; 1.94]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	0.83 [0.12 ; 5.97] p=0.8566 [2]
>=75 years	4.6 (6)	3.1 (3)	4.62 (1.88) [2.05 ; 10.38]	3.13 (1.81) [1.00 ; 9.85]	1.47 [0.36 ; 6.00] p=0.5845 [2]
Interaction p-value					p=0.6426
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.8 (7)	1.4 (4)	1.77 (0.67) [0.84 ; 3.73]	1.37 (0.69) [0.51 ; 3.67]	1.29 [0.38 ; 4.43] p=0.6846 [2]
Interaction p-value					p=0.9620

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
12.Loss Of Consciousness					
Low Disease Volume Population	0.6 (3)	0.5 (2)	0.55 (0.32) [0.18 ; 1.71]	0.45 (0.32) [0.11 ; 1.82]	1.22 [0.20 ; 7.32] p=0.8298 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	0.8 (1)	2.1 (2)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	0.37 [0.03 ; 4.19] p=0.4170 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.8 (3)	0.3 (1)	0.76 (0.44) [0.24 ; 2.37]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	2.21 [0.23 ; 21.49] p=0.4923 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	 Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
14.Musculoskeletal Events					
Low Disease Volume Population	0.4 (2)	0.5 (2)	0.37 (0.26) [0.09 ; 1.47]	0.45 (0.32) [0.11 ; 1.82]	0.81 [0.11 ; 5.79] p=0.8344 [2]
Age Groups					
<75 years	0.2 (1)	0.3 (1)	0.24 (0.24) [0.03 ; 1.72]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	0.83 [0.05 ; 13.49] p=0.8983 [2]
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [2]
Interaction p-value					p=0.9505
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (2)	0.3 (1)	0.51 (0.36) [0.13 ; 2.04]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	1.47 [0.13 ; 16.45] p=0.7514 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 7.8: Incidence Rates of Treatment Emergent Serious Adverse Events of Interest - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event of Special Interest Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
15.Severe Cutaneous Adverse Reactions					
Low Disease Volume Population	0	0.2 (1)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	0.3 (1)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	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 Thursday, April 16, 2020 at 9:39:44

TABLE 4.5.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (Seizure) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9988
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	20.73 (0.50)	NE [NE; NE]	24615524.59 [0.00; NE]	0.1204	0.9988
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	3 (2.2%)	134 (97.8%)	21.09 (0.18)	NE [NE; NE]	24138110.41 [0.00; NE]	0.1227	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Convulsion.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:06

TABLE 4.5.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9993
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2153	0.9993
Conventional NSAA + ADT	48	1 (2.1%)	47 (97.9%)	19.68 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2402	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	1 (0.8%)	124 (99.2%)	19.68 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of Hypertension.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:06

TABLE 4.5.3.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Neutrophil count decreased', 'Neutropenia', 'Agranulocytosis',' Granulocyte count decreased', 'Granulocytopenia', 'Febrile neutropenia', 'Neutrophil percentage decreased', 'Band neutrophil count decreased', and 'Band neutrophil percentage decreased'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:07

TABLE 4.5.4.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms in MedDRA HLGT 'mental impairment disorders'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:07

TABLE 4.5.5.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	36.72 (0.41)	NE [NE; NE]	4.28 [0.50; 36.81]	0.1489	0.9932
Conventional NSAA + ADT	152	1 (0.7%)	151 (99.3%)	10.61 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1550	0.9932
Conventional NSAA + ADT	48	2 (4.2%)	46 (95.8%)	6.26 (0.06)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	1 (2.8%)	35 (97.2%)	37.42 (NE)	NE [37.42; NE]	1.10 [0.07; 17.89]	0.9490	0.8700
Conventional NSAA + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	4.14 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2963	0.8700
Conventional NSAA + ADT	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	6.31 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	4 (2.9%)	133 (97.1%)	23.78 (0.25)	NE [NE; NE]	3.22 [0.36; 28.92]	0.2697	0.8700
Conventional NSAA + ADT	125	1 (0.8%)	124 (99.2%)	10.61 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'myocardial infarction' and 'other ischemic heart disease'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:08

TABLE 4.5.6.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	19.06 (0.13)	NE [NE; NE]	26974706.61 [0.00; NE]	0.1786	0.9945
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	36.36 (0.53)	NE [NE; NE]	0.93 [0.17; 5.11]	0.9353	0.9945
Conventional NSAA + ADT	48	2 (4.2%)	46 (95.8%)	29.20 (0.38)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	2 (5.6%)	34 (94.4%)	23.23 (0.73)	NE [NE; NE]	36569496.57 [0.00; NE]	0.1204	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	31.70 (NE)	NE [31.70; NE]	70862852.63 [0.00; NE]	0.3496	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	3 (2.2%)	134 (97.8%)	36.96 (0.21)	NE [NE; NE]	0.92 [0.15; 5.50]	0.9233	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	2 (1.6%)	123 (98.4%)	29.38 (0.12)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQs of 'haemorrhagic central nervous system vascular conditions', 'ischaemic central nervous system vascular conditions' and 'cardiac failure'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:08

TABLE 4.5.7.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of posterior reversible encephalopathy syndrome.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:08

TABLE 4.5.8.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of fatigue, asthenia.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:09

TABLE 4.5.9.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0117	0.9938
Conventional NSAA + ADT	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	33.95 (0.31)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	6.90 (NE)	NE [NE; NE]	0.73 [0.04; 11.91]	0.8213	0.9938
Conventional NSAA + ADT	48	1 (2.1%)	47 (97.9%)	25.17 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	1 (0.7%)	136 (99.3%)	6.90 (NE)	NE [NE; NE]	0.12 [0.01; 0.97]	0.0171	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	6 (4.8%)	119 (95.2%)	33.70 (0.39)	NE [NE; NE]			

Note(s): Definition of the second primary malignancies is provided in the statistical analysis plan.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:09

TABLE 4.5.10.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	3 (2.0%)	149 (98.0%)	28.77 (0.21)	NE [NE; NE]	25516588.53 [0.00; NE]	0.1102	0.9948
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	18.60 (NE)	NE [NE; NE]	0.83 [0.05; 13.34]	0.8929	0.9948
Conventional NSAA + ADT	48	1 (2.1%)	47 (97.9%)	5.36 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	4 (2.9%)	133 (97.1%)	28.67 (0.23)	NE [NE; NE]	3.07 [0.34; 27.57]	0.2912	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	1 (0.8%)	124 (99.2%)	5.36 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred term of 'Fall'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:10

TABLE 4.5.11.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	37.98 (0.13)	NE [NE; NE]	0.82 [0.11; 5.89]	0.8439	0.7419
Conventional NSAA + ADT	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	4.38 (0.03)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	33.50 (0.95)	NE [NE; NE]	1.14 [0.27; 4.81]	0.8627	0.7419
Conventional NSAA + ADT	48	3 (6.3%)	45 (93.8%)	35.88 (1.05)	NE [37.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	1 (2.8%)	35 (97.2%)	29.60 (NE)	NE [NE; NE]	1.01 [0.06; 16.11]	0.9963	0.9997
Conventional NSAA + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	17.31 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9997
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	6 (4.4%)	131 (95.6%)	37.34 (0.39)	NE [NE; NE]	1.10 [0.31; 3.92]	0.8833	0.9997
Conventional NSAA + ADT	125	4 (3.2%)	121 (96.8%)	36.33 (0.53)	NE [NE; NE]			

Note(s): All preferred terms under the MedDRA High Level Group Terms: 'Fractures'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:10

TABLE 4.5.12.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	12.02 (0.01)	NE [NE; NE]	26884873.44 [0.00; NE]	0.1785	0.9946
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	12.88 (NE)	NE [NE; NE]	0.36 [0.03; 4.07]	0.3923	0.9946
Conventional NSAA + ADT	48	2 (4.2%)	46 (95.8%)	23.92 (0.51)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3883	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	9.07 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	3 (2.2%)	134 (97.8%)	12.86 (0.02)	NE [NE; NE]	2.31 [0.24; 22.21]	0.4569	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	1 (0.8%)	124 (99.2%)	24.28 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of 'Loss of consciousness', 'Syncope', and 'Presyncope'.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:10

TABLE 4.5.13.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:11

TABLE 4.5.14.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	1 (0.7%)	151 (99.3%)	26.51 (NE)	NE [NE; NE]	0.84 [0.05; 13.54]	0.9007	0.9792
Conventional NSAA + ADT	152	1 (0.7%)	151 (99.3%)	0.89 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	0.33 (NE)	NE [NE; NE]	0.98 [0.06; 15.67]	0.9885	0.9792
Conventional NSAA + ADT	48	1 (2.1%)	47 (97.9%)	6.70 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3961	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	0.89 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	2 (1.5%)	135 (98.5%)	26.32 (0.27)	NE [NE; NE]	1.62 [0.15; 17.98]	0.6932	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	1 (0.8%)	124 (99.2%)	6.70 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Preferred terms of Back pain, Arthralgia, Myalgia, Musculoskeletal pain, Pain in extremity, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness, Muscle spasms.
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:11

TABLE 4.5.15.2: Time to First Event Analysis by Subgroups –Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1877	0.9995
Conventional NSAA + ADT	152	1 (0.7%)	151 (99.3%)	39.33 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9995
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3173	1.0000
Conventional NSAA + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	39.33 (NE)	NE [39.33; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Severe cutaneous adverse reactions".
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:12

TABLE 4.5.16.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): Narrow SMQ of "Angioedema".
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:12

TABLE 4.5.17.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Serious) (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	152	0 (0.0%)	152 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	0 (0.0%)	137 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	NE
Conventional NSAA + ADT	125	0 (0.0%)	125 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): All PTs including term "Rash".
(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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:13

Meta-Analyse

TABLE 1: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Convulsion (Seizure) (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.00 [NE ; NE], p=0.1245
ENZAMET	24807806 [NE ; NE], p=0.1176
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3344
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.1204
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)
Region Rest of the World	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3117
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.1227
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Rank p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 2: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Hypertension (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population
No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 3: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Neutrophil count decreased (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population
No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 4: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Cognitive and memory impairment (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population
No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 5: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Ischemic heart disease (IHD) (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.84 [0.12 ; 5.97], p=0.8623
ENZAMET	1.24 [0.27 ; 5.61], p=0.7778
Meta Analysis	1.07 [0.33 ; 3.55], p=0.9063
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7573
Age <75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.2018
ENZAMET	4.28 [0.50 ; 36.81], p=0.1489
Meta Analysis	4.28 [0.50 ; 36.81], p=0.1851
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.1814
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.1550
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)
Region European Union	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3452
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.2963
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)
Region Rest of the World	
ARCHES	0.54 [0.05 ; 5.93], p=0.6049
ENZAMET	3.22 [0.36 ; 28.92], p=0.2697
Meta Analysis	1.42 [0.28 ; 7.20], p=0.6689
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 14%, t^2 = 0.23, p = 0.2802

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Rank p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 6: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Other selected cardiovascular events (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.00 [NE ; NE], p=0.1247
ENZAMET	2.35 [0.47 ; 11.82], p=0.2859
Meta Analysis	2.35 [0.47 ; 11.82], p=0.2997
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 4.504E15, p = 1.0000
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.1755
ENZAMET	0.93 [0.17 ; 5.11], p=0.9353
Meta Analysis	0.93 [0.17 ; 5.11], p=0.9353
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region North America	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.2506
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.1204
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)
Region Rest of the World	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3117
ENZAMET	0.92 [0.15 ; 5.50], p=0.9233
Meta Analysis	0.92 [0.15 ; 5.50], p=0.9234
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Rank p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 7: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 8: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fatigue (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 9: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Second primary malignancies (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.67 [0.15 ; 2.99], p=0.5947
ENZAMET	0.12 [0.01 ; 0.99], p=0.0182
Meta Analysis	0.37 [0.11 ; 1.28], p=0.1163
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 41%, t^2 = 0.62, p = 0.1912
Age <75 years	
ARCHES	1.24 [0.21 ; 7.41], p=0.8153
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.0117
Meta Analysis	1.24 [0.21 ; 7.41], p=0.8156
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.1080
ENZAMET	0.73 [0.04 ; 11.91], p=0.8213
Meta Analysis	0.73 [0.04 ; 11.91], p=0.8220
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region Rest of the World	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.1441
ENZAMET	0.12 [0.01 ; 0.97], p=0.0171
Meta Analysis	0.12 [0.01 ; 0.97], p=0.0472
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 10: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fall (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.00 [NE ; NE], p=0.2726
ENZAMET	3.28 [0.36 ; 29.47], p=0.2618
Meta Analysis	3.28 [0.36 ; 29.47], p=0.2893
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Age <75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.2574
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.1102
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Rank p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 11: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Fracture (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	0.28 [0.03 ; 2.72], p=0.2434
ENZAMET	1.08 [0.34 ; 3.44], p=0.8905
Meta Analysis	0.82 [0.29 ; 2.30], p=0.7082
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 7%, t^2 = 0.06, p = 0.3004
Age <75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.2574
ENZAMET	0.82 [0.11 ; 5.89], p=0.8439
Meta Analysis	0.82 [0.11 ; 5.89], p=0.8441
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Age >=75 years	
ARCHES	0.53 [0.05 ; 5.89], p=0.6024
ENZAMET	1.14 [0.27 ; 4.81], p=0.8627
Meta Analysis	0.93 [0.27 ; 3.20], p=0.9077
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.5973
Region North America	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.1880
ENZAMET	1.01 [0.06 ; 16.11], p=0.9963
Meta Analysis	1.01 [0.06 ; 16.11], p=0.9963
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region Rest of the World	
ARCHES	0.99 [0.06 ; 15.81], p=0.9933
ENZAMET	1.10 [0.31 ; 3.92], p=0.8833
Meta Analysis	1.08 [0.34 ; 3.42], p=0.8966
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9452

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 12: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Loss of consciousness (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Overall Population	
ARCHES	25773150 [NE ; NE], p=0.3526
ENZAMET	1.45 [0.24 ; 8.82], p=0.6823
Meta Analysis	1.45 [0.24 ; 8.82], p=0.6840
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Age >=75 years	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3026
ENZAMET	0.36 [0.03 ; 4.07], p=0.3923
Meta Analysis	0.36 [0.03 ; 4.07], p=0.4115
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)
Region North America	
ARCHES	HR Not Estimable, p=0.3966
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.3883
Meta Analysis	HR Not Estimable, p=NE
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (no HR data)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[p=NE]: Log Rank p-values not estimable due to no events in both treatment arms.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 13: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Thrombocytopenia (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 14: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Musculoskeletal events (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 15: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 16: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Angioedema (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

TABLE 17: Time to Event Meta Analysis - Treatment Emergent Adverse Events of Interest - Rash (Serious) (Months) - Low Disease Volume Population

No events for this adverse event of special interest any of the 2 studies. No HR estimable and no meta analysis possible.

Anhang 4-BB: Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“

Studie ARCHES

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: SOC: Blood and lymphatic system disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	7 (4.0%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	167 (96.0%)
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)		1.19 [0.44; 3.19]
	p-value (d)		0.7356
Any TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	10 (5.2%)	8 (4.6%)
Number of censored cases	N	182 (94.8%)	166 (95.4%)
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)		1.16 [0.46; 2.95]
	p-value (d)		0.7551
Any TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	62 (32.3%)	50 (28.7%)
Number of censored cases	N	130 (67.7%)	124 (71.3%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	7.39 [4.07; 13.01]	10.64 [5.88; 14.72]
	Median [95% CI] (b)	22.70 [22.70; NE]	NE [19.15; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.17 [0.80; 1.70]
	p-value (d)		0.4170
Any TEAE incidence selected: SOC: General disorders and administration site conditions			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	78 (40.6%)	54 (31.0%)
Number of censored cases	N	114 (59.4%)	120 (69.0%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	2.79 [1.18; 5.55]	8.44 [2.86; 13.57]
	Median [95% CI] (b)	NE [17.94; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.42 [1.00; 2.00]
	p-value (d)		0.0494

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:24

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: SOC: Infections and infestations			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	48 (25.0%)	46 (26.4%)
Number of censored cases	N	144 (75.0%)	128 (73.6%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	13.17 [6.05; NE]	13.40 [6.11; 21.19]
	Median [95% CI] (b)	24.54 [24.54; NE]	NE [21.19; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [24.54; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.97 [0.65; 1.46]
	p-value (d)		0.9016
Any TEAE incidence selected: SOC: Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	28 (14.6%)	27 (15.5%)
Number of censored cases	N	164 (85.4%)	147 (84.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [14.88; NE]	17.25 [14.78; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.91 [0.54; 1.55]
	p-value (d)		0.7335
Any TEAE incidence selected: SOC: Investigations			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	39 (20.3%)	33 (19.0%)
Number of censored cases	N	153 (79.7%)	141 (81.0%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	17.31 [11.10; NE]	19.42 [13.54; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [19.48; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.06 [0.67; 1.69]
	p-value (d)		0.7991
Any TEAE incidence selected: SOC: Metabolism and nutrition disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	22 (11.5%)	23 (13.2%)
Number of censored cases	N	170 (88.5%)	151 (86.8%)
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)		0.86 [0.48; 1.55]
	p-value (d)		0.6153

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:24

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	62 (32.3%)	60 (34.5%)
Number of censored cases	N	130 (67.7%)	114 (65.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	5.85 [2.86; 11.14]	6.70 [5.65; 11.63]
	Median [95% CI] (b)	NE [20.17; NE]	NE [18.23; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.01 [0.70; 1.44]
	p-value (d)		0.9752
Any TEAE incidence selected: SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	10 (5.7%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	164 (94.3%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [21.13; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.80 [0.31; 2.08]
	p-value (d)		0.6456
Any TEAE incidence selected: SOC: Nervous system disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	50 (26.0%)	34 (19.5%)
Number of censored cases	N	142 (74.0%)	140 (80.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	10.68 [4.99; NE]	NE [13.63; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.40 [0.91; 2.17]
	p-value (d)		0.1265
Any TEAE incidence selected: SOC: Psychiatric disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	21 (10.9%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	171 (89.1%)	165 (94.8%)
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)		2.10 [0.96; 4.58]
	p-value (d)		0.0568

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: SOC: Renal and urinary disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	24 (12.5%)	28 (16.1%)
Number of censored cases	N	168 (87.5%)	146 (83.9%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [15.47; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.77 [0.44; 1.33]
	p-value (d)		0.3440
Any TEAE incidence selected: SOC: Reproductive system and breast disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	18 (9.4%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	174 (90.6%)	165 (94.8%)
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)		1.81 [0.81; 4.03]
	p-value (d)		0.1426
Any TEAE incidence selected: SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	22 (11.5%)	19 (10.9%)
Number of censored cases	N	170 (88.5%)	155 (89.1%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [20.60; NE]	NE [17.28; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.07 [0.58; 1.98]
	p-value (d)		0.8299
Any TEAE incidence selected: SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	27 (14.1%)	19 (10.9%)
Number of censored cases	N	165 (85.9%)	155 (89.1%)
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)		1.34 [0.74; 2.40]
	p-value (d)		0.3323

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: SOC: Vascular disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	85 (44.3%)	49 (28.2%)
Number of censored cases	N	107 (55.7%)	125 (71.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	0.99 [0.85; 1.77]	5.55 [2.73; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [8.31; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.79 [1.25; 2.55]
	p-value (d)		0.0011
Any TEAE incidence selected: PT: Alanine aminotransferase increased			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	6 (3.1%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	186 (96.9%)	165 (94.8%)
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)		0.59 [0.21; 1.66]
	p-value (d)		0.3148
Any TEAE incidence selected: PT: Anaemia			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	7 (3.6%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	185 (96.4%)	170 (97.7%)
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)		1.58 [0.46; 5.40]
	p-value (d)		0.4628
Any TEAE incidence selected: PT: Arthralgia			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	19 (9.9%)	20 (11.5%)
Number of censored cases	N	173 (90.1%)	154 (88.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [17.81; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.91 [0.48; 1.71]
	p-value (d)		0.7638

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Aspartate aminotransferase increased			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	5 (2.6%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	187 (97.4%)	165 (94.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [22.11; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [22.11; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.47 [0.16; 1.40]
	p-value (d)		0.1638
Any TEAE incidence selected: PT: Asthenia			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	14 (7.3%)	10 (5.7%)
Number of censored cases	N	178 (92.7%)	164 (94.3%)
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)		1.30 [0.58; 2.93]
	p-value (d)		0.5253
Any TEAE incidence selected: PT: Back pain			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	12 (6.3%)	12 (6.9%)
Number of censored cases	N	180 (93.8%)	162 (93.1%)
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)		0.94 [0.42; 2.10]
	p-value (d)		0.8743
Any TEAE incidence selected: PT: Constipation			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	7 (4.0%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	167 (96.0%)
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)		1.01 [0.36; 2.78]
	p-value (d)		0.9892

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Cough			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	5 (2.6%)	5 (2.9%)
Number of censored cases	N	187 (97.4%)	169 (97.1%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [20.60; 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)		0.94 [0.27; 3.26]
	p-value (d)		0.9164
Any TEAE incidence selected: PT: Decreased appetite			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	170 (97.7%)
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)		2.12 [0.65; 6.90]
	p-value (d)		0.2028
Any TEAE incidence selected: PT: Diarrhoea			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	17 (8.9%)	14 (8.0%)
Number of censored cases	N	175 (91.1%)	160 (92.0%)
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)		1.09 [0.54; 2.21]
	p-value (d)		0.8144
Any TEAE incidence selected: PT: Dizziness			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	12 (6.3%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	180 (93.8%)	165 (94.8%)
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)		1.26 [0.53; 3.00]
	p-value (d)		0.5998

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Dyspnoea			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	5 (2.6%)	5 (2.9%)
Number of censored cases	N	187 (97.4%)	169 (97.1%)
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)		0.90 [0.26; 3.11]
	p-value (d)		0.8666
Any TEAE incidence selected: PT: Fall			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	7 (3.6%)	7 (4.0%)
Number of censored cases	N	185 (96.4%)	167 (96.0%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [21.88; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [21.88; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.02 [0.34; 3.05]
	p-value (d)		0.9660
Any TEAE incidence selected: PT: Fatigue			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	52 (27.1%)	34 (19.5%)
Number of censored cases	N	140 (72.9%)	140 (80.5%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	8.54 [4.96; NE]	NE [11.07; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.52 [0.99; 2.35]
	p-value (d)		0.0550
Any TEAE incidence selected: PT: Haematuria			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	170 (97.7%)
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)		2.10 [0.65; 6.85]
	p-value (d)		0.2066

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:25

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Headache			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	8 (4.6%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	166 (95.4%)
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)		1.00 [0.39; 2.60]
	p-value (d)		0.9939
Any TEAE incidence selected: PT: Hot flush			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	72 (37.5%)	41 (23.6%)
Number of censored cases	N	120 (62.5%)	133 (76.4%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	1.10 [0.92; 2.69]	NE [2.96; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.76 [1.19; 2.58]
	p-value (d)		0.0038
Any TEAE incidence selected: PT: Hypertension			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	18 (9.4%)	12 (6.9%)
Number of censored cases	N	174 (90.6%)	162 (93.1%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [22.11; 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 [0.65; 2.84]
	p-value (d)		0.4083
Any TEAE incidence selected: PT: Influenza			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	4 (2.1%)	6 (3.4%)
Number of censored cases	N	188 (97.9%)	168 (96.6%)
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)		0.61 [0.17; 2.17]
	p-value (d)		0.4403

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:26

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Insomnia			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	170 (97.7%)
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)		1.77 [0.53; 5.89]
	p-value (d)		0.3438
Any TEAE incidence selected: PT: Musculoskeletal pain			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	8 (4.6%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	166 (95.4%)
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)		1.09 [0.42; 2.84]
	p-value (d)		0.8571
Any TEAE incidence selected: PT: Nasopharyngitis			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	12 (6.3%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	180 (93.8%)	170 (97.7%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	24.54 [24.54; NE]	NE [21.19; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [24.54; NE]	NE [21.19; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [24.54; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		3.54 [0.99; 12.61]
	p-value (d)		0.0375
Any TEAE incidence selected: PT: Nausea			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	15 (7.8%)	11 (6.3%)
Number of censored cases	N	177 (92.2%)	163 (93.7%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [22.70; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [22.70; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.20 [0.55; 2.61]
	p-value (d)		0.6510

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:26

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Oedema peripheral			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	3 (1.6%)	10 (5.7%)
Number of censored cases	N	189 (98.4%)	164 (94.3%)
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)		0.28 [0.08; 1.03]
	p-value (d)		0.0409
Any TEAE incidence selected: PT: Pain in extremity			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	10 (5.2%)	5 (2.9%)
Number of censored cases	N	182 (94.8%)	169 (97.1%)
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)		1.84 [0.63; 5.38]
	p-value (d)		0.2613
Any TEAE incidence selected: PT: Pollakiuria			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	3 (1.7%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	171 (98.3%)
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)		2.38 [0.63; 8.99]
	p-value (d)		0.1866
Any TEAE incidence selected: PT: Restless legs syndrome			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	2 (1.1%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	172 (98.9%)
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)		3.53 [0.75; 16.65]
	p-value (d)		0.0882

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:26

TABLE 4.23.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any TEAE incidence selected: PT: Weight decreased			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	170 (97.7%)
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)		1.73 [0.52; 5.75]
	p-value (d)		0.3650
Any TEAE incidence selected: PT: Weight increased			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	8 (4.2%)	9 (5.2%)
Number of censored cases	N	184 (95.8%)	165 (94.8%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [19.42; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.76 [0.29; 1.97]
	p-value (d)		0.5684

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:26

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	15.01 (0.21)	NE [NE; NE]	1.99 [0.51; 7.68]	0.3106	0.2598
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	10.75 (0.10)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	8.16 (0.21)	NE [NE; NE]	0.56 [0.10; 3.07]	0.4988	0.2598
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	13.20 (0.36)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	15.44 (NE)	NE [NE; NE]	0.22 [0.02; 2.16]	0.1571	0.2325
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	7.45 (0.37)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	8.16 (0.10)	NE [NE; NE]	1.88 [0.34; 10.25]	0.4602	0.2325
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	10.81 (0.09)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	13.22 (0.43)	NE [NE; NE]	2.23 [0.41; 12.21]	0.3408	0.2325
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	13.52 (0.30)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:26

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	17.31 (0.26)	NE [NE; NE]	1.43 [0.42; 4.89]	0.5676	0.6112
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	15.50 (0.18)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	16.41 (0.51)	NE [NE; NE]	0.86 [0.19; 3.83]	0.8382	0.6112
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	10.12 (0.28)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	16.56 (0.64)	NE [NE; NE]	1.37 [0.12; 15.13]	0.7977	0.8498
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	0.76 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	17.39 (0.29)	NE [NE; NE]	0.89 [0.26; 3.10]	0.8611	0.8498
Placebo + ADT	98	5 (5.1%)	93 (94.9%)	15.34 (0.24)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	5.69 (0.11)	NE [NE; NE]	1.55 [0.26; 9.28]	0.6284	0.8498
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	10.39 (0.22)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	37 (25.9%)	106 (74.1%)	17.76 (0.72)	NE [22.70; NE]	0.83 [0.52; 1.31]	0.4174	0.0069
Placebo + ADT	121	36 (29.8%)	85 (70.2%)	14.63 (0.67)	NE [19.15; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	25 (51.0%)	24 (49.0%)	8.35 (0.78)	11.27 [3.84; NE]	2.52 [1.31; 4.86]	0.0043	0.0069
Placebo + ADT	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	12.51 (0.62)	NE [14.72; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	12 (36.4%)	21 (63.6%)	13.09 (1.17)	NE [10.81; NE]	0.75 [0.32; 1.74]	0.4961	0.4380
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	8.84 (1.07)	NE [4.01; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	29 (26.4%)	81 (73.6%)	17.56 (0.85)	22.70 [22.70; NE]	1.12 [0.65; 1.92]	0.6915	0.4380
Placebo + ADT	98	24 (24.5%)	74 (75.5%)	15.61 (0.67)	NE [19.15; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	6.97 (0.53)	NE [7.26; NE]	1.55 [0.81; 2.98]	0.1808	0.4380
Placebo + ADT	51	16 (31.4%)	35 (68.6%)	11.25 (0.64)	NE [13.80; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	58 (40.6%)	85 (59.4%)	12.15 (0.67)	NE [17.94; NE]	1.23 [0.83; 1.83]	0.3083	0.2254
Placebo + ADT	121	42 (34.7%)	79 (65.3%)	11.32 (0.54)	NE [15.21; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	20 (40.8%)	29 (59.2%)	8.01 (0.62)	NE [8.51; NE]	2.04 [0.99; 4.17]	0.0476	0.2254
Placebo + ADT	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	9.22 (0.49)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	17 (51.5%)	16 (48.5%)	5.49 (0.66)	8.51 [1.54; NE]	1.09 [0.52; 2.30]	0.8166	0.7012
Placebo + ADT	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	9.49 (1.45)	15.21 [2.14; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	46 (41.8%)	64 (58.2%)	12.09 (0.76)	NE [11.07; NE]	1.39 [0.88; 2.19]	0.1515	0.7012
Placebo + ADT	98	32 (32.7%)	66 (67.3%)	9.48 (0.44)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	8.62 (0.61)	NE [NE; NE]	1.71 [0.77; 3.82]	0.1830	0.7012
Placebo + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	11.74 (0.62)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	33 (23.1%)	110 (76.9%)	11.49 (0.38)	NE [NE; NE]	0.82 [0.51; 1.33]	0.4263	0.2469
Placebo + ADT	121	33 (27.3%)	88 (72.7%)	11.62 (0.48)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	18.28 (1.45)	24.54 [NE; NE]	1.42 [0.67; 3.03]	0.3628	0.2469
Placebo + ADT	53	13 (24.5%)	40 (75.5%)	17.59 (0.94)	NE [14.72; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	10.33 (0.85)	NE [10.94; NE]	2.09 [0.67; 6.58]	0.1961	0.2513
Placebo + ADT	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	18.77 (1.50)	NE [21.19; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	24 (21.8%)	86 (78.2%)	11.49 (0.41)	NE [NE; NE]	0.74 [0.43; 1.28]	0.2867	0.2513
Placebo + ADT	98	28 (28.6%)	70 (71.4%)	11.79 (0.54)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	18.93 (1.46)	24.54 [NE; NE]	0.93 [0.43; 2.01]	0.8525	0.2513
Placebo + ADT	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	12.26 (0.60)	NE [14.46; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	18 (12.6%)	125 (87.4%)	15.43 (0.31)	NE [NE; NE]	0.91 [0.46; 1.79]	0.7880	0.7912
Placebo + ADT	121	16 (13.2%)	105 (86.8%)	14.90 (0.32)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	10 (20.4%)	39 (79.6%)	13.05 (0.41)	NE [14.06; NE]	1.06 [0.45; 2.50]	0.8922	0.7912
Placebo + ADT	53	11 (20.8%)	42 (79.2%)	15.40 (0.59)	NE [15.97; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	9 (27.3%)	24 (72.7%)	14.59 (0.76)	NE [14.88; NE]	1.16 [0.39; 3.45]	0.7963	0.1530
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	14.15 (0.93)	NE [15.97; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	15 (13.6%)	95 (86.4%)	14.89 (0.34)	NE [NE; NE]	1.29 [0.59; 2.81]	0.5183	0.1530
Placebo + ADT	98	11 (11.2%)	87 (88.8%)	15.12 (0.33)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	9.55 (0.23)	NE [NE; NE]	0.35 [0.11; 1.11]	0.0637	0.1530
Placebo + ADT	51	11 (21.6%)	40 (78.4%)	15.25 (0.62)	NE [17.25; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Investigations

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	143	31 (21.7%)	112 (78.3%)	14.75 (0.45)	NE [NE; NE]	0.94 [0.56; 1.58]	0.8225	0.3892
Placebo + ADT	121	27 (22.3%)	94 (77.7%)	14.13 (0.45)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	15.10 (0.68)	NE [NE; NE]	1.61 [0.56; 4.65]	0.3754	0.3892
Placebo + ADT	53	6 (11.3%)	47 (88.7%)	18.30 (0.63)	NE [19.42; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	7 (21.2%)	26 (78.8%)	10.15 (0.48)	NE [NE; NE]	0.95 [0.30; 3.00]	0.9277	0.9501
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	17.40 (1.05)	19.48 [13.90; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	21 (19.1%)	89 (80.9%)	15.22 (0.48)	NE [NE; NE]	1.05 [0.56; 1.97]	0.8814	0.9501
Placebo + ADT	98	18 (18.4%)	80 (81.6%)	10.77 (0.33)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	11.23 (0.65)	NE [NE; NE]	1.23 [0.52; 2.90]	0.6413	0.9501
Placebo + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	16.87 (0.83)	NE [16.56; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Metabolism and nutrition 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	143	17 (11.9%)	126 (88.1%)	11.89 (0.26)	NE [NE; NE]	0.77 [0.39; 1.49]	0.4291	0.6086
Placebo + ADT	121	18 (14.9%)	103 (85.1%)	9.92 (0.24)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	15.55 (0.51)	NE [NE; NE]	1.11 [0.32; 3.84]	0.8690	0.6086
Placebo + ADT	53	5 (9.4%)	48 (90.6%)	11.13 (0.46)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	15.60 (0.60)	NE [NE; NE]	0.49 [0.13; 1.84]	0.2826	0.6511
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	10.21 (0.91)	NE [11.99; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	10 (9.1%)	100 (90.9%)	12.51 (0.25)	NE [NE; NE]	1.01 [0.41; 2.49]	0.9822	0.6511
Placebo + ADT	98	9 (9.2%)	89 (90.8%)	8.65 (0.19)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	11.33 (0.57)	NE [NE; NE]	0.93 [0.36; 2.41]	0.8775	0.6511
Placebo + ADT	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	9.90 (0.36)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:27

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	47 (32.9%)	96 (67.1%)	14.52 (0.70)	NE [20.17; NE]	0.89 [0.59; 1.34]	0.5871	0.4868
Placebo + ADT	121	45 (37.2%)	76 (62.8%)	13.13 (0.63)	NE [14.16; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	9.10 (0.53)	NE [NE; NE]	1.22 [0.59; 2.49]	0.5944	0.4868
Placebo + ADT	53	15 (28.3%)	38 (71.7%)	15.56 (0.95)	NE [15.97; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	18 (54.5%)	15 (45.5%)	9.86 (1.15)	14.52 [4.67; NE]	1.09 [0.52; 2.27]	0.8189	0.6316
Placebo + ADT	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	12.19 (1.72)	15.97 [4.90; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	30 (27.3%)	80 (72.7%)	15.42 (0.77)	NE [NE; NE]	0.80 [0.49; 1.30]	0.3680	0.6316
Placebo + ADT	98	35 (35.7%)	63 (64.3%)	13.56 (0.68)	NE [14.16; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	12.82 (0.89)	NE [16.30; NE]	1.18 [0.56; 2.52]	0.6611	0.6316
Placebo + ADT	51	13 (25.5%)	38 (74.5%)	10.88 (0.56)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	19.01 (0.25)	NE [NE; NE]	1.39 [0.41; 4.75]	0.5999	0.1049
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	8.41 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	5.29 (NE)	NE [NE; NE]	0.18 [0.02; 1.53]	0.0786	0.1049
Placebo + ADT	53	6 (11.3%)	47 (88.7%)	19.56 (0.73)	NE [21.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	16.64 (0.62)	NE [NE; NE]	0.73 [0.10; 5.22]	0.7503	0.8731
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	20.60 (0.71)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	6 (5.5%)	104 (94.5%)	18.92 (0.32)	NE [NE; NE]	1.34 [0.38; 4.75]	0.6517	0.8731
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	7.48 (0.08)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0402	0.8731
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	8.24 (0.19)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	35 (24.5%)	108 (75.5%)	12.10 (0.44)	NE [NE; NE]	1.11 [0.67; 1.84]	0.6973	0.1210
Placebo + ADT	121	26 (21.5%)	95 (78.5%)	4.36 (0.15)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	13.00 (1.03)	NE [14.55; NE]	2.62 [1.11; 6.22]	0.0232	0.1210
Placebo + ADT	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	15.18 (0.57)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	12 (36.4%)	21 (63.6%)	6.06 (0.61)	NE [6.87; NE]	1.21 [0.50; 2.98]	0.6717	0.8690
Placebo + ADT	25	8 (32.0%)	17 (68.0%)	12.44 (1.44)	NE [16.59; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	26 (23.6%)	84 (76.4%)	12.30 (0.49)	NE [NE; NE]	1.28 [0.70; 2.34]	0.4157	0.8690
Placebo + ADT	98	18 (18.4%)	80 (81.6%)	3.32 (0.11)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	14.10 (0.92)	NE [17.35; NE]	1.69 [0.69; 4.15]	0.2443	0.8690
Placebo + ADT	51	8 (15.7%)	43 (84.3%)	12.68 (0.50)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Psychiatric 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	143	14 (9.8%)	129 (90.2%)	12.40 (0.27)	NE [NE; NE]	2.01 [0.77; 5.23]	0.1444	0.7270
Placebo + ADT	121	6 (5.0%)	115 (95.0%)	8.70 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	3.64 (0.14)	NE [NE; NE]	2.66 [0.69; 10.27]	0.1409	0.7270
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	14.38 (0.43)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	6 (18.2%)	27 (81.8%)	7.18 (0.52)	NE [NE; NE]	2.27 [0.46; 11.25]	0.3020	0.9476
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	5.46 (0.31)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	8 (7.3%)	102 (92.7%)	11.80 (0.27)	NE [NE; NE]	1.84 [0.55; 6.11]	0.3132	0.9476
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	14.52 (0.25)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	12.09 (0.54)	NE [NE; NE]	2.49 [0.64; 9.64]	0.1708	0.9476
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	6.13 (0.16)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	16 (11.2%)	127 (88.8%)	13.40 (0.30)	NE [NE; NE]	0.66 [0.34; 1.27]	0.2061	0.3847
Placebo + ADT	121	20 (16.5%)	101 (83.5%)	14.84 (0.44)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	8.59 (0.34)	NE [NE; NE]	1.10 [0.41; 2.94]	0.8461	0.3847
Placebo + ADT	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	13.05 (0.58)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	8 (24.2%)	25 (75.8%)	12.53 (0.74)	NE [NE; NE]	1.09 [0.36; 3.35]	0.8743	0.3737
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	14.01 (0.77)	NE [12.75; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	9 (8.2%)	101 (91.8%)	8.94 (0.20)	NE [NE; NE]	0.49 [0.22; 1.11]	0.0800	0.3737
Placebo + ADT	98	16 (16.3%)	82 (83.7%)	14.75 (0.52)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	12.55 (0.60)	NE [NE; NE]	1.05 [0.37; 3.00]	0.9238	0.3737
Placebo + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	6.52 (0.20)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Reproductive system and breast 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	143	12 (8.4%)	131 (91.6%)	15.52 (0.26)	NE [NE; NE]	1.24 [0.51; 3.03]	0.6380	0.1382
Placebo + ADT	121	8 (6.6%)	113 (93.4%)	9.75 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	12.91 (0.44)	NE [NE; NE]	6.98 [0.84; 58.00]	0.0362	0.1382
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	2.83 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	5.60 (0.21)	NE [NE; NE]	2.90 [0.32; 26.12]	0.3196	0.9115
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	5.68 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	9 (8.2%)	101 (91.8%)	15.57 (0.28)	NE [NE; NE]	1.66 [0.56; 4.95]	0.3595	0.9115
Placebo + ADT	98	5 (5.1%)	93 (94.9%)	8.25 (0.13)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	14.07 (0.40)	NE [NE; NE]	1.75 [0.42; 7.33]	0.4380	0.9115
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	9.84 (0.22)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:28

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal 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	143	13 (9.1%)	130 (90.9%)	13.13 (0.25)	NE [NE; NE]	0.99 [0.45; 2.22]	0.9873	0.6494
Placebo + ADT	121	11 (9.1%)	110 (90.9%)	15.95 (0.33)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	17.90 (0.93)	NE [20.60; NE]	1.30 [0.50; 3.37]	0.5923	0.6494
Placebo + ADT	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	15.70 (0.63)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	7 (21.2%)	26 (78.8%)	12.47 (0.72)	NE [NE; NE]	0.66 [0.23; 1.89]	0.4349	0.5417
Placebo + ADT	25	7 (28.0%)	18 (72.0%)	14.51 (1.19)	NE [13.70; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	13 (11.8%)	97 (88.2%)	12.85 (0.33)	NE [NE; NE]	1.37 [0.59; 3.21]	0.4633	0.5417
Placebo + ADT	98	9 (9.2%)	89 (90.8%)	16.01 (0.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	20.26 (0.48)	20.60 [20.60; NE]	0.66 [0.11; 3.95]	0.6470	0.5417
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	7.40 (0.17)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: SOC: Skin and subcutaneous 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	143	23 (16.1%)	120 (83.9%)	13.69 (0.39)	NE [NE; NE]	1.53 [0.78; 3.02]	0.2162	0.2967
Placebo + ADT	121	13 (10.7%)	108 (89.3%)	15.73 (0.40)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	10.91 (0.36)	NE [NE; NE]	0.72 [0.20; 2.56]	0.6142	0.2967
Placebo + ADT	53	6 (11.3%)	47 (88.7%)	11.14 (0.43)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	5 (15.2%)	28 (84.8%)	8.51 (0.44)	NE [NE; NE]	3.67 [0.43; 31.42]	0.2034	0.5794
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.63 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	15 (13.6%)	95 (86.4%)	14.08 (0.41)	NE [NE; NE]	1.24 [0.57; 2.71]	0.5821	0.5794
Placebo + ADT	98	11 (11.2%)	87 (88.8%)	15.60 (0.48)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	4.47 (0.17)	NE [NE; NE]	1.05 [0.37; 2.99]	0.9283	0.5794
Placebo + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	12.62 (0.50)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any 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	143	71 (49.7%)	72 (50.3%)	7.76 (0.54)	13.90 [2.79; NE]	1.92 [1.29; 2.86]	0.0012	0.3772
Placebo + ADT	121	37 (30.6%)	84 (69.4%)	8.97 (0.43)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	7.38 (0.50)	NE [NE; NE]	1.30 [0.60; 2.82]	0.5075	0.3772
Placebo + ADT	53	12 (22.6%)	41 (77.4%)	4.09 (0.21)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	16 (48.5%)	17 (51.5%)	6.51 (0.98)	NE [0.76; NE]	1.41 [0.63; 3.12]	0.4001	0.8054
Placebo + ADT	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	4.62 (0.47)	NE [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	48 (43.6%)	62 (56.4%)	6.06 (0.38)	NE [6.41; NE]	1.77 [1.10; 2.84]	0.0174	0.8054
Placebo + ADT	98	27 (27.6%)	71 (72.4%)	9.17 (0.48)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	8.73 (0.91)	NE [2.79; NE]	2.14 [1.05; 4.35]	0.0324	0.8054
Placebo + ADT	51	12 (23.5%)	39 (76.5%)	6.95 (0.40)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Alanine aminotransferase increased

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	8.10 (0.12)	NE [NE; NE]	0.46 [0.15; 1.37]	0.1537	0.9910
Placebo + ADT	121	9 (7.4%)	112 (92.6%)	12.96 (0.22)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	1.87 (NE)	NE [NE; NE]	32139450.03 [0.00; NE]	0.2980	0.9910
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2037	0.2552
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	13.54 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	8.24 (0.10)	NE [NE; NE]	0.30 [0.06; 1.48]	0.1150	0.2552
Placebo + ADT	98	6 (6.1%)	92 (93.9%)	8.09 (0.14)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	1.82 (0.04)	NE [NE; NE]	2.11 [0.39; 11.50]	0.3790	0.2552
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	11.08 (0.08)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Anaemia

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	13.57 (0.15)	NE [NE; NE]	25433299.42 [0.00; NE]	0.0392	0.9930
Placebo + ADT	121	0 (0.0%)	121 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	8.16 (0.21)	NE [NE; NE]	0.56 [0.10; 3.07]	0.4988	0.9930
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	13.20 (0.36)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0864	0.9942
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	7.61 (0.38)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	8.16 (0.10)	NE [NE; NE]	3.69 [0.41; 33.05]	0.2100	0.9942
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	4.60 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	13.50 (0.33)	NE [NE; NE]	3.40 [0.35; 32.73]	0.2608	0.9942
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	13.73 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Arthralgia

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	143	12 (8.4%)	131 (91.6%)	15.05 (0.30)	NE [NE; NE]	0.58 [0.28; 1.21]	0.1387	0.0426
Placebo + ADT	121	17 (14.0%)	104 (86.0%)	15.98 (0.45)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	10.01 (0.41)	NE [NE; NE]	2.91 [0.75; 11.29]	0.1061	0.0426
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	18.93 (0.48)	NE [19.48; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	7 (21.2%)	26 (78.8%)	13.69 (0.95)	NE [NE; NE]	0.84 [0.28; 2.51]	0.7572	0.1174
Placebo + ADT	25	6 (24.0%)	19 (76.0%)	16.14 (1.49)	NE [19.48; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	7 (6.4%)	103 (93.6%)	12.88 (0.21)	NE [NE; NE]	0.48 [0.19; 1.20]	0.1093	0.1174
Placebo + ADT	98	13 (13.3%)	85 (86.7%)	16.16 (0.48)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	3.99 (0.10)	NE [NE; NE]	5.37 [0.63; 45.93]	0.0853	0.1174
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	8.77 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:29

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Aspartate aminotransferase increased

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	1.03 (0.01)	NE [NE; NE]	0.35 [0.11; 1.13]	0.0671	0.9915
Placebo + ADT	121	9 (7.4%)	112 (92.6%)	20.94 (0.42)	NE [22.11; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	1.87 (NE)	NE [NE; NE]	32139450.03 [0.00; NE]	0.2980	0.9915
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2037	0.3969
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	13.54 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	0.36 (0.00)	NE [NE; NE]	0.27 [0.05; 1.35]	0.0869	0.3969
Placebo + ADT	98	6 (6.1%)	92 (93.9%)	21.18 (0.45)	22.11 [22.11; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	1.82 (0.05)	NE [NE; NE]	1.56 [0.26; 9.31]	0.6255	0.3969
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	11.08 (0.08)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Asthenia

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	143	8 (5.6%)	135 (94.4%)	7.14 (0.11)	NE [NE; NE]	0.97 [0.35; 2.66]	0.9453	0.3289
Placebo + ADT	121	7 (5.8%)	114 (94.2%)	16.54 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	6.69 (0.28)	NE [NE; NE]	2.22 [0.55; 8.87]	0.2487	0.3289
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	2.78 (0.07)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	6.67 (0.40)	NE [NE; NE]	1.41 [0.26; 7.73]	0.6945	0.8462
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	16.47 (0.95)	NE [17.15; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	8 (7.3%)	102 (92.7%)	7.06 (0.14)	NE [NE; NE]	1.05 [0.38; 2.90]	0.9226	0.8462
Placebo + ADT	98	7 (7.1%)	91 (92.9%)	11.38 (0.25)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	5.06 (0.14)	NE [NE; NE]	2.20 [0.20; 24.34]	0.5094	0.8462
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	13.57 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Back pain

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	13.92 (0.23)	NE [NE; NE]	0.93 [0.36; 2.41]	0.8827	0.9126
Placebo + ADT	121	8 (6.6%)	113 (93.4%)	17.42 (0.33)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	13.65 (0.15)	NE [NE; NE]	0.88 [0.20; 3.96]	0.8721	0.9126
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	12.39 (0.36)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	14.52 (NE)	NE [NE; NE]	0.15 [0.02; 1.38]	0.0538	0.0702
Placebo + ADT	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	10.74 (0.68)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	6 (5.5%)	104 (94.5%)	13.46 (0.20)	NE [NE; NE]	0.77 [0.26; 2.30]	0.6424	0.0702
Placebo + ADT	98	7 (7.1%)	91 (92.9%)	17.34 (0.39)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	10.42 (0.37)	NE [NE; NE]	5.49 [0.64; 47.04]	0.0804	0.0702
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	12.88 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Constipation

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	10.09 (0.11)	NE [NE; NE]	0.82 [0.21; 3.30]	0.7851	0.5549
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	11.58 (0.16)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	8.00 (0.27)	NE [NE; NE]	1.50 [0.34; 6.71]	0.5918	0.5549
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	14.39 (0.29)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9495
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	2.08 (0.02)	NE [NE; NE]	0.91 [0.18; 4.49]	0.9037	0.9495
Placebo + ADT	98	3 (3.1%)	95 (96.9%)	14.51 (0.19)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	9.77 (0.29)	NE [NE; NE]	1.28 [0.34; 4.76]	0.7145	0.9495
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	11.36 (0.32)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Cough

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	2.59 (0.03)	NE [NE; NE]	0.67 [0.18; 2.49]	0.5456	0.9924
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	16.47 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	20.60 (NE)	NE [20.60; NE]	80429755.38 [0.00; NE]	0.3173	0.9924
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	0.53 (NE)	NE [NE; NE]	23064202.51 [0.00; NE]	0.3841	0.9477
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	2.60 (0.03)	NE [NE; NE]	0.67 [0.15; 2.98]	0.5940	0.9477
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	16.50 (0.30)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	20.60 (NE)	NE [20.60; NE]	0.99 [0.06; 15.82]	0.9941	0.9477
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	4.80 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Decreased appetite

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	143	6 (4.2%)	137 (95.8%)	10.84 (0.18)	NE [NE; NE]	2.58 [0.52; 12.81]	0.2284	0.7103
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	2.09 (0.01)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	12.72 (0.38)	NE [NE; NE]	1.65 [0.28; 9.86]	0.5809	0.7103
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	0.94 (0.02)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	0.99 (NE)	NE [NE; NE]	23064202.34 [0.00; NE]	0.3841	0.9581
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	12.82 (0.21)	NE [NE; NE]	2.34 [0.45; 12.05]	0.2969	0.9581
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	2.09 (0.02)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	3.53 (0.12)	NE [NE; NE]	1.59 [0.27; 9.56]	0.6083	0.9581
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	0.94 (0.02)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Diarrhoea

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	16.83 (0.25)	NE [NE; NE]	0.60 [0.25; 1.43]	0.2421	0.0231
Placebo + ADT	121	12 (9.9%)	109 (90.1%)	12.69 (0.28)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	9.92 (0.51)	NE [NE; NE]	4.68 [0.99; 22.07]	0.0314	0.0231
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	7.50 (0.13)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	6 (18.2%)	27 (81.8%)	15.54 (0.89)	NE [17.45; NE]	1.98 [0.40; 9.81]	0.3963	0.4791
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	7.38 (0.29)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	6 (5.5%)	104 (94.5%)	16.04 (0.29)	NE [NE; NE]	0.67 [0.23; 1.93]	0.4534	0.4791
Placebo + ADT	98	8 (8.2%)	90 (91.8%)	7.73 (0.15)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	8.92 (0.35)	NE [NE; NE]	1.32 [0.35; 4.90]	0.6824	0.4791
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	13.06 (0.36)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:30

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Dizziness

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	8.14 (0.09)	NE [NE; NE]	0.97 [0.33; 2.89]	0.9584	0.4401
Placebo + ADT	121	6 (5.0%)	115 (95.0%)	2.59 (0.04)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	3.70 (0.13)	NE [NE; NE]	2.02 [0.48; 8.48]	0.3260	0.4401
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	16.22 (0.35)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	2.17 (NE)	NE [NE; NE]	0.24 [0.02; 2.31]	0.1792	0.2865
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	15.37 (1.01)	NE [16.59; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	9 (8.2%)	101 (91.8%)	7.31 (0.14)	NE [NE; NE]	1.64 [0.55; 4.89]	0.3718	0.2865
Placebo + ADT	98	5 (5.1%)	93 (94.9%)	2.59 (0.04)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	8.14 (0.24)	NE [NE; NE]	2.26 [0.20; 25.09]	0.4952	0.2865
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	13.86 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Dyspnoea

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	12.57 (0.11)	NE [NE; NE]	2.48 [0.26; 23.86]	0.4153	0.3141
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	8.31 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	4.09 (0.12)	NE [NE; NE]	0.58 [0.11; 3.14]	0.5177	0.3141
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	16.63 (0.44)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0222	1.0000
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	16.29 (0.87)	NE [17.28; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	12.33 (0.20)	NE [NE; NE]	2.37 [0.46; 12.20]	0.2885	1.0000
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	8.38 (0.00)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Fall

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	16.03 (0.12)	NE [NE; NE]	0.81 [0.16; 4.00]	0.7937	0.7094
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	10.31 (0.08)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	12.90 (0.36)	NE [NE; NE]	1.18 [0.29; 4.73]	0.8154	0.7094
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	20.85 (0.66)	NE [21.88; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.09 (0.49)	NE [NE; NE]	0.45 [0.07; 2.71]	0.3693	0.2407
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	20.42 (1.17)	NE [15.97; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	15.91 (0.17)	NE [NE; NE]	3.70 [0.41; 33.13]	0.2091	0.2407
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	2.14 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.58 (NE)	NE [NE; NE]	0.33 [0.03; 3.15]	0.3096	0.2407
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	10.21 (0.19)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Fatigue

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	143	41 (28.7%)	102 (71.3%)	10.18 (0.43)	NE [NE; NE]	1.42 [0.87; 2.32]	0.1614	0.8153
Placebo + ADT	121	26 (21.5%)	95 (78.5%)	12.79 (0.46)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	8.65 (0.47)	NE [NE; NE]	1.63 [0.65; 4.05]	0.2920	0.8153
Placebo + ADT	53	8 (15.1%)	45 (84.9%)	10.18 (0.39)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	6.62 (0.60)	NE [8.51; NE]	0.92 [0.38; 2.22]	0.8440	0.2385
Placebo + ADT	25	9 (36.0%)	16 (64.0%)	11.00 (1.34)	NE [5.26; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	30 (27.3%)	80 (72.7%)	10.46 (0.47)	NE [NE; NE]	1.40 [0.80; 2.44]	0.2377	0.2385
Placebo + ADT	98	21 (21.4%)	77 (78.6%)	10.44 (0.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	6.94 (0.44)	NE [NE; NE]	3.06 [0.98; 9.63]	0.0436	0.2385
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	5.97 (0.22)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Haematuria

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	9.18 (0.13)	NE [NE; NE]	2.99 [0.62; 14.41]	0.1509	0.4345
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	15.42 (0.08)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	6.66 (0.16)	NE [NE; NE]	1.09 [0.15; 7.76]	0.9289	0.4345
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	5.26 (0.13)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	7.34 (0.03)	NE [NE; NE]	0.66 [0.09; 4.66]	0.6704	0.6584
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	15.14 (0.46)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	9.19 (0.15)	NE [NE; NE]	2.28 [0.44; 11.73]	0.3122	0.6584
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	5.30 (0.07)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	2.96 (0.08)	NE [NE; NE]	31170394.94 [0.00; NE]	0.1469	0.6584
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Headache

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	10.40 (0.12)	NE [NE; NE]	0.82 [0.29; 2.33]	0.7053	0.4546
Placebo + ADT	121	7 (5.8%)	114 (94.2%)	1.98 (0.04)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	1.60 (0.02)	NE [NE; NE]	2.21 [0.20; 24.42]	0.5053	0.4546
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	4.24 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	7.71 (0.39)	NE [NE; NE]	22755668.77 [0.00; NE]	0.0845	0.9934
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	10.48 (0.13)	NE [NE; NE]	0.59 [0.17; 2.07]	0.4007	0.9934
Placebo + ADT	98	6 (6.1%)	92 (93.9%)	1.98 (0.04)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.38 (NE)	NE [NE; NE]	0.51 [0.05; 5.67]	0.5797	0.9934
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	4.16 (0.12)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:31

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Hot flush

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	143	59 (41.3%)	84 (58.7%)	5.37 (0.31)	NE [8.31; NE]	1.83 [1.18; 2.84]	0.0059	0.6176
Placebo + ADT	121	31 (25.6%)	90 (74.4%)	9.41 (0.41)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	7.55 (0.49)	NE [NE; NE]	1.45 [0.64; 3.32]	0.3714	0.6176
Placebo + ADT	53	10 (18.9%)	43 (81.1%)	3.48 (0.16)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	15 (45.5%)	18 (54.5%)	1.80 (0.22)	NE [0.76; NE]	1.48 [0.64; 3.42]	0.3502	0.8139
Placebo + ADT	25	9 (36.0%)	16 (64.0%)	4.67 (0.47)	NE [2.79; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	40 (36.4%)	70 (63.6%)	6.59 (0.37)	NE [NE; NE]	1.68 [1.00; 2.82]	0.0457	0.8139
Placebo + ADT	98	23 (23.5%)	75 (76.5%)	9.54 (0.46)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	17 (34.7%)	32 (65.3%)	3.16 (0.22)	NE [NE; NE]	2.19 [0.97; 4.91]	0.0520	0.8139
Placebo + ADT	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	7.28 (0.37)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Hypertension

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	143	18 (12.6%)	125 (87.4%)	19.91 (0.52)	NE [22.11; NE]	1.88 [0.82; 4.34]	0.1303	0.9868
Placebo + ADT	121	8 (6.6%)	113 (93.4%)	7.92 (0.15)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0506	0.9868
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	4.81 (0.10)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	11.50 (NE)	NE [NE; NE]	0.61 [0.04; 9.78]	0.7231	0.8339
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	4.76 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	12 (10.9%)	98 (89.1%)	20.22 (0.57)	NE [22.11; NE]	1.34 [0.55; 3.28]	0.5220	0.8339
Placebo + ADT	98	8 (8.2%)	90 (91.8%)	7.83 (0.19)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	12.93 (0.52)	NE [NE; NE]	1.81 [0.43; 7.61]	0.4083	0.8339
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	2.85 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Influenza

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	2.14 (0.00)	NE [NE; NE]	0.33 [0.06; 1.72]	0.1690	0.1986
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	5.97 (0.08)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	7.90 (0.11)	NE [NE; NE]	2.37 [0.21; 26.14]	0.4689	0.1986
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	11.63 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	7.84 (0.10)	NE [NE; NE]	0.72 [0.19; 2.69]	0.6256	1.0000
Placebo + ADT	98	5 (5.1%)	93 (94.9%)	5.93 (0.10)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3173	1.0000
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	11.63 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Insomnia

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	1.23 (0.01)	NE [NE; NE]	1.70 [0.31; 9.29]	0.5341	0.8328
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	8.95 (0.03)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	2.10 (0.06)	NE [NE; NE]	2.21 [0.40; 12.05]	0.3480	0.8328
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	3.39 (0.08)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	0.94 (0.04)	NE [NE; NE]	23664426.14 [0.00; NE]	0.1257	0.9311
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	2.19 (0.02)	NE [NE; NE]	1.84 [0.17; 20.25]	0.6144	0.9311
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	8.97 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	1.21 (0.03)	NE [NE; NE]	1.05 [0.21; 5.18]	0.9567	0.9311
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	6.13 (0.16)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Musculoskeletal pain

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	143	8 (5.6%)	135 (94.4%)	7.16 (0.09)	NE [NE; NE]	1.37 [0.45; 4.18]	0.5803	0.2991
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	9.12 (0.06)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	4.63 (NE)	NE [NE; NE]	0.37 [0.04; 3.51]	0.3631	0.2991
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	15.42 (0.46)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	6.11 (NE)	NE [NE; NE]	0.66 [0.04; 10.55]	0.7672	0.4559
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	15.97 (NE)	NE [15.97; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	6 (5.5%)	104 (94.5%)	7.17 (0.10)	NE [NE; NE]	1.92 [0.48; 7.68]	0.3477	0.4559
Placebo + ADT	98	3 (3.1%)	95 (96.9%)	9.17 (0.06)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	2.59 (0.00)	NE [NE; NE]	0.51 [0.09; 2.76]	0.4230	0.4559
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	6.88 (0.18)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Nasopharyngitis

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	143	8 (5.6%)	135 (94.4%)	13.16 (0.20)	NE [NE; NE]	6.87 [0.86; 54.92]	0.0347	0.2390
Placebo + ADT	121	1 (0.8%)	120 (99.2%)	2.60 (NE)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	23.21 (0.86)	24.54 [NE; NE]	1.20 [0.24; 5.93]	0.8269	0.2390
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	20.63 (0.48)	NE [21.19; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	7.74 (0.11)	NE [NE; NE]	1.37 [0.12; 15.15]	0.7957	0.6326
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	21.19 (NE)	NE [21.19; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	6 (5.5%)	104 (94.5%)	7.73 (0.12)	NE [NE; NE]	5.62 [0.68; 46.64]	0.0713	0.6326
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	2.60 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	23.16 (0.89)	24.54 [NE; NE]	1.56 [0.26; 9.35]	0.6231	0.6326
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	10.74 (0.14)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Nausea

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	143	14 (9.8%)	129 (90.2%)	20.87 (0.51)	NE [22.70; NE]	1.67 [0.67; 4.15]	0.2639	0.1265
Placebo + ADT	121	7 (5.8%)	114 (94.2%)	10.24 (0.19)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	3.02 (NE)	NE [NE; NE]	0.28 [0.03; 2.54]	0.2295	0.1265
Placebo + ADT	53	4 (7.5%)	49 (92.5%)	12.59 (0.27)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	0.85 (NE)	NE [NE; NE]	0.13 [0.02; 1.13]	0.0295	0.0483
Placebo + ADT	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	10.99 (0.88)	NE [12.52; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	7 (6.4%)	103 (93.6%)	21.60 (0.47)	NE [22.70; NE]	2.03 [0.52; 7.94]	0.2966	0.0483
Placebo + ADT	98	3 (3.1%)	95 (96.9%)	10.51 (0.13)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	7 (14.3%)	42 (85.7%)	7.51 (0.36)	NE [NE; NE]	2.55 [0.66; 9.87]	0.1593	0.0483
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	12.46 (0.36)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:32

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Oedema peripheral

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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	8.33 (0.07)	NE [NE; NE]	0.20 [0.04; 0.97]	0.0264	0.5030
Placebo + ADT	121	8 (6.6%)	113 (93.4%)	14.11 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	8.31 (NE)	NE [NE; NE]	0.55 [0.05; 6.06]	0.6197	0.5030
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	9.43 (0.23)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	1.35 (NE)	NE [NE; NE]	0.24 [0.02; 2.30]	0.1786	0.8862
Placebo + ADT	25	3 (12.0%)	22 (88.0%)	13.66 (0.93)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	8.38 (0.00)	NE [NE; NE]	0.45 [0.08; 2.47]	0.3477	0.8862
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	7.70 (0.13)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0774	0.8862
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	9.42 (0.17)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Pain in extremity

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	143	7 (4.9%)	136 (95.1%)	13.47 (0.17)	NE [NE; NE]	1.97 [0.51; 7.61]	0.3168	0.9336
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	11.05 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	0.85 (0.03)	NE [NE; NE]	1.77 [0.30; 10.61]	0.5261	0.9336
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	12.91 (0.05)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.44 (0.55)	NE [NE; NE]	1.31 [0.12; 14.52]	0.8238	0.9098
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	11.63 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	11.73 (0.18)	NE [NE; NE]	2.40 [0.47; 12.38]	0.2800	0.9098
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	11.10 (0.00)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	5.34 (0.18)	NE [NE; NE]	1.61 [0.27; 9.68]	0.5963	0.9098
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	12.77 (0.25)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Pollakiuria

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	143	4 (2.8%)	139 (97.2%)	14.40 (0.09)	NE [NE; NE]	1.69 [0.31; 9.25]	0.5385	0.4689
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	5.67 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	8.98 (0.29)	NE [NE; NE]	4.56 [0.51; 40.78]	0.1362	0.4689
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	4.47 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	13.70 (0.55)	NE [NE; NE]	2.73 [0.30; 24.42]	0.3495	0.9717
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	5.68 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	7.46 (0.10)	NE [NE; NE]	1.86 [0.17; 20.51]	0.6069	0.9717
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	4.04 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	13.77 (0.22)	NE [NE; NE]	2.13 [0.19; 23.66]	0.5270	0.9717
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	4.47 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Restless legs syndrome

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	12.07 (0.17)	NE [NE; NE]	2.11 [0.41; 10.85]	0.3626	0.9929
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	6.26 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	0.76 (0.02)	NE [NE; NE]	32816177.01 [0.00; NE]	0.0687	0.9929
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	0.77 (0.02)	NE [NE; NE]	23356153.67 [0.00; NE]	0.2148	0.9454
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	4 (3.6%)	106 (96.4%)	1.36 (0.01)	NE [NE; NE]	3.59 [0.40; 32.10]	0.2217	0.9454
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	0.20 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	12.15 (0.33)	NE [NE; NE]	2.09 [0.19; 23.01]	0.5396	0.9454
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	6.31 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Weight decreased

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	13.83 (0.15)	NE [NE; NE]	1.05 [0.28; 3.90]	0.9437	0.9915
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	8.41 (0.11)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	8.39 (0.15)	NE [NE; NE]	33298770.24 [0.00; NE]	0.0685	0.9915
Placebo + ADT	53	0 (0.0%)	53 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	8.33 (0.22)	NE [NE; NE]	2.01 [0.21; 19.50]	0.5394	0.9489
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	8.57 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	13.94 (0.13)	NE [NE; NE]	1.37 [0.23; 8.22]	0.7275	0.9489
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	2.72 (0.01)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	5.53 (0.08)	NE [NE; NE]	2.03 [0.18; 22.35]	0.5561	0.9489
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	0.92 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

TABLE 4.23.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 10% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any TEAE incidence selected: PT: Weight increased

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	143	8 (5.6%)	135 (94.4%)	10.90 (0.10)	NE [NE; NE]	1.10 [0.38; 3.16]	0.8662	0.9903
Placebo + ADT	121	6 (5.0%)	115 (95.0%)	16.11 (0.22)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1103	0.9903
Placebo + ADT	53	3 (5.7%)	50 (94.3%)	18.80 (0.53)	NE [19.42; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	10.91 (0.21)	NE [NE; NE]	0.95 [0.16; 5.71]	0.9583	0.5819
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	13.52 (0.52)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	8.20 (0.07)	NE [NE; NE]	1.40 [0.23; 8.39]	0.7104	0.5819
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	8.24 (0.10)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	10.90 (0.15)	NE [NE; NE]	0.42 [0.08; 2.21]	0.2938	0.5819
Placebo + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	18.24 (0.64)	NE [19.42; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:33

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vascular Disorders					
Low Disease Volume Population	260.5 (1,419)	234.9 (1,038)	260.95 (19.37) [225.52 ; 301.95]	246.99 (18.94) [212.43 ; 287.17]	1.06 [0.86 ; 1.30] p=0.6065 [1]
Age Groups					
<75 years	272.4 (1,130)	241.7 (837)	273.75 (22.11) [233.53 ; 320.91]	251.38 (20.91) [213.43 ; 296.08]	1.09 [0.87 ; 1.37] p=0.4626 [1]
>=75 years	222.5 (289)	210.0 (201)	222.55 (39.08) [157.06 ; 315.36]	234.85 (43.02) [163.26 ; 337.81]	0.95 [0.57 ; 1.57] p=0.8326 [1]
Interaction p-value					p=0.6004
Geographic Regions					
North America	348.1 (299)	310.8 (320)	343.55 (60.03) [242.72 ; 486.27]	354.57 (53.65) [262.46 ; 479.02]	0.97 [0.61 ; 1.53] p=0.8917 [1]
European Union	342.4 (219)	202.9 (97)	340.10 (84.09) [207.08 ; 558.57]	210.71 (57.51) [121.85 ; 364.35]	1.61 [0.77 ; 3.38] p=0.1993 [1]
Rest of the World	228.1 (901)	213.3 (621)	226.16 (18.66) [192.24 ; 266.05]	212.81 (19.10) [178.33 ; 253.95]	1.06 [0.84 ; 1.35] p=0.6182 [1]
Interaction p-value					p=0.3795

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hot Flush					
Low Disease Volume Population	208.0 (1,133)	190.3 (841)	206.71 (15.89) [177.72 ; 240.43]	197.11 (15.72) [168.51 ; 230.56]	1.05 [0.84 ; 1.30] p=0.6678 [1]
Age Groups					
<75 years	224.4 (931)	196.4 (680)	224.33 (18.52) [190.69 ; 263.90]	201.71 (17.26) [170.44 ; 238.70]	1.11 [0.88 ; 1.41] p=0.3720 [1]
>=75 years	155.5 (202)	168.2 (161)	153.23 (28.65) [105.72 ; 222.10]	184.17 (35.87) [125.13 ; 271.09]	0.83 [0.49 ; 1.42] p=0.4974 [1]
Interaction p-value					p=0.2895
Geographic Regions					
North America	274.8 (236)	242.8 (250)	274.55 (48.96) [192.59 ; 391.39]	262.51 (40.71) [192.85 ; 357.32]	1.05 [0.65 ; 1.67] p=0.8499 [1]
European Union	237.7 (152)	133.9 (64)	229.23 (54.52) [142.22 ; 369.45]	140.91 (38.21) [81.77 ; 242.81]	1.63 [0.79 ; 3.35] p=0.1832 [1]
Rest of the World	188.6 (745)	181.0 (527)	185.65 (16.51) [155.83 ; 221.17]	182.27 (17.60) [150.70 ; 220.45]	1.02 [0.79 ; 1.32] p=0.8889 [1]
Interaction p-value					p=0.3914

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypertension					
Low Disease Volume Population	41.1 (224)	31.9 (141)	43.34 (9.71) [27.89 ; 67.33]	35.57 (8.19) [22.62 ; 55.95]	1.22 [0.65 ; 2.29] p=0.5395 [1]
Age Groups					
<75 years	36.4 (151)	31.8 (110)	38.37 (9.61) [23.44 ; 62.82]	35.71 (9.13) [21.59 ; 59.04]	1.07 [0.53 ; 2.17] p=0.8407 [1]
>=75 years	56.2 (73)	32.4 (31)	59.06 (29.13) [22.18 ; 157.21]	35.11 (18.09) [12.63 ; 97.61]	1.68 [0.41 ; 6.93] p=0.4677 [1]
Interaction p-value					p=0.5529
Geographic Regions					
North America	69.9 (60)	54.4 (56)	65.12 (34.51) [22.71 ; 186.76]	74.82 (34.26) [30.10 ; 185.95]	0.87 [0.22 ; 3.50] p=0.8433 [1]
European Union	98.5 (63)	69.0 (33)	107.48 (54.13) [39.12 ; 295.26]	69.06 (37.22) [23.42 ; 203.64]	1.56 [0.35 ; 6.84] p=0.5514 [1]
Rest of the World	25.6 (101)	17.9 (52)	26.00 (6.49) [15.90 ; 42.51]	15.33 (4.31) [8.81 ; 26.68]	1.70 [0.81 ; 3.56] p=0.1616 [1]
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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.
Table page 6 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Flushing					
Low Disease Volume Population	8.6 (47)	6.1 (27)	8.21 (2.57) [4.43 ; 15.19]	5.59 (1.93) [2.83 ; 11.03]	1.47 [0.59 ; 3.68] p=0.4103 [1]
Age Groups					
<75 years	8.9 (37)	6.9 (24)	8.77 (3.22) [4.26 ; 18.07]	6.11 (2.42) [2.81 ; 13.32]	1.43 [0.50 ; 4.15] p=0.5046 [1]
>=75 years	7.7 (10)	3.1 (3)	7.69 (2.43) [4.11 ; 14.41]	3.13 (1.81) [1.00 ; 9.85]	2.46 [0.67 ; 9.07] p=0.1753 [2]
Interaction p-value					p=0.3619
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	11.6 (46)	9.3 (27)	11.49 (3.65) [6.15 ; 21.48]	8.73 (3.15) [4.29 ; 17.75]	1.32 [0.51 ; 3.39] p=0.5674 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
General Disorders And Administration Site Conditions					
Low Disease Volume Population	224.7 (1,224)	151.1 (668)	232.75 (19.95) [196.66 ; 275.46]	159.94 (14.52) [133.80 ; 191.18]	1.46 [1.14 ; 1.86] p=0.0028 [1]
Age Groups					
<75 years	220.5 (915)	143.8 (498)	230.18 (22.94) [189.18 ; 280.05]	151.25 (15.86) [123.05 ; 185.91]	1.52 [1.14 ; 2.02] p=0.0040 [1]
>=75 years	237.9 (309)	177.6 (170)	240.57 (40.12) [172.78 ; 334.95]	187.99 (33.83) [131.54 ; 268.68]	1.28 [0.79 ; 2.08] p=0.3173 [1]
Interaction p-value					p=0.5456
Geographic Regions					
North America	280.6 (241)	290.4 (299)	277.34 (53.91) [188.43 ; 408.20]	276.96 (46.02) [199.04 ; 385.40]	1.00 [0.60 ; 1.67] p=0.9958 [1]
European Union	281.4 (180)	125.5 (60)	263.49 (65.79) [159.65 ; 434.86]	159.74 (46.24) [89.36 ; 285.53]	1.65 [0.77 ; 3.55] p=0.1963 [1]
Rest of the World	203.3 (803)	106.1 (309)	214.30 (20.78) [177.05 ; 259.38]	112.59 (12.65) [90.24 ; 140.47]	1.90 [1.42 ; 2.55] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.0958

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:45

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fatigue					
Low Disease Volume Population	174.8 (952)	106.8 (472)	177.57 (17.24) [146.72 ; 214.91]	110.85 (11.52) [90.37 ; 135.97]	1.60 [1.21 ; 2.12] p=0.0010 [1]
Age Groups					
<75 years	173.1 (718)	101.4 (351)	178.19 (20.47) [142.13 ; 223.39]	104.86 (12.79) [82.48 ; 133.32]	1.70 [1.22 ; 2.36] p=0.0017 [1]
>=75 years	180.2 (234)	126.4 (121)	176.48 (31.63) [123.66 ; 251.86]	129.98 (25.49) [88.07 ; 191.84]	1.36 [0.80 ; 2.30] p=0.2526 [1]
Interaction p-value					p=0.4868
Geographic Regions					
North America	201.4 (173)	202.0 (208)	201.52 (46.10) [127.88 ; 317.57]	189.80 (37.24) [128.50 ; 280.36]	1.06 [0.58 ; 1.93] p=0.8429 [1]
European Union	178.2 (114)	58.6 (28)	176.48 (52.41) [97.25 ; 320.26]	75.78 (27.22) [36.86 ; 155.80]	2.33 [0.91 ; 5.93] p=0.0754 [1]
Rest of the World	168.4 (665)	81.0 (236)	171.58 (18.87) [138.16 ; 213.07]	85.47 (10.97) [66.39 ; 110.04]	2.01 [1.44 ; 2.80] p<.0001 [1]
Interaction p-value					p=0.1335

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.
Table page 9 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pain					
Low Disease Volume Population	8.3 (45)	10.6 (47)	9.05 (2.06) [5.79 ; 14.16]	12.97 (2.98) [8.25 ; 20.37]	0.70 [0.37 ; 1.32] p=0.2657 [1]
Age Groups					
<75 years	8.9 (37)	7.8 (27)	9.72 (2.46) [5.91 ; 15.98]	8.71 (2.41) [5.06 ; 15.01]	1.12 [0.53 ; 2.33] p=0.7700 [1]
>=75 years	6.2 (8)	20.9 (20)	6.16 (2.18) [3.05 ; 12.42]	20.88 (4.67) [13.40 ; 32.55]	0.29 [0.13 ; 0.68] p=0.0044 [2]
Interaction p-value					p=0.0058
Geographic Regions					
North America	9.3 (8)	14.6 (15)	9.54 (4.81) [3.51 ; 25.97]	15.82 (6.39) [7.09 ; 35.32]	0.60 [0.17 ; 2.18] p=0.4356 [1]
European Union	6.3 (4)	23.0 (11)	5.94 (4.99) [1.10 ; 32.02]	33.24 (25.46) [7.15 ; 154.56]	0.18 [0.02 ; 1.75] p=0.1358 [1]
Rest of the World	8.4 (33)	7.2 (21)	9.24 (2.28) [5.68 ; 15.01]	8.27 (2.40) [4.67 ; 14.65]	1.12 [0.53 ; 2.35] p=0.7697 [1]
Interaction p-value					p=0.1802

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Oedema Peripheral					
Low Disease Volume Population	12.5 (68)	17.2 (76)	13.41 (3.64) [7.87 ; 22.86]	18.20 (4.90) [10.72 ; 30.91]	0.74 [0.35 ; 1.56] p=0.4245 [1]
Age Groups					
<75 years	9.4 (39)	20.5 (71)	10.21 (3.29) [5.42 ; 19.26]	22.49 (6.80) [12.41 ; 40.77]	0.45 [0.19 ; 1.08] p=0.0750 [1]
>=75 years	22.3 (29)	5.2 (5)	23.09 (10.25) [9.57 ; 55.74]	4.87 (3.02) [1.42 ; 16.64]	4.74 [1.05 ; 21.54] p=0.0438 [1]
Interaction p-value					p=0.0121
Geographic Regions					
North America	32.6 (28)	38.9 (40)	29.68 (13.14) [12.31 ; 71.58]	39.17 (14.72) [18.56 ; 82.67]	0.76 [0.24 ; 2.40] p=0.6339 [1]
European Union	1.6 (1)	25.1 (12)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	25.08 (7.24) [14.05 ; 44.76]	0.06 [0.01 ; 0.50] p=0.0102 [2]
Rest of the World	9.9 (39)	8.2 (24)	11.58 (4.39) [5.49 ; 24.43]	8.01 (3.34) [3.53 ; 18.20]	1.45 [0.48 ; 4.38] p=0.5139 [1]
Interaction p-value					p=0.0203

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Influenza Like Illness					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	3.8 (17)	3.85 (1.08) [2.22 ; 6.68]	3.79 (1.15) [2.08 ; 6.90]	1.02 [0.45 ; 2.29] p=0.9697 [1]
Age Groups					
<75 years	3.4 (14)	2.9 (10)	3.31 (1.13) [1.69 ; 6.49]	2.86 (1.11) [1.33 ; 6.13]	1.16 [0.42 ; 3.21] p=0.7753 [1]
>=75 years	5.4 (7)	7.3 (7)	5.52 (2.60) [2.17 ; 14.07]	6.94 (3.34) [2.67 ; 18.02]	0.80 [0.21 ; 3.03] p=0.7360 [1]
Interaction p-value					p=0.6775
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	3.9 (4)	3.49 (2.02) [1.11 ; 11.00]	3.88 (1.94) [1.44 ; 10.49]	0.90 [0.20 ; 4.10] p=0.8895 [2]
European Union	6.3 (4)	6.3 (3)	6.25 (3.13) [2.29 ; 17.05]	6.27 (3.62) [1.97 ; 19.97]	1.00 [0.22 ; 4.62] p=0.9966 [2]
Rest of the World	3.5 (14)	3.4 (10)	3.62 (1.28) [1.81 ; 7.26]	3.13 (1.27) [1.41 ; 6.97]	1.16 [0.40 ; 3.34] p=0.7872 [1]
Interaction p-value					p=0.9874

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Asthenia					
Low Disease Volume Population	2.8 (15)	1.6 (7)	3.15 (1.61) [1.16 ; 8.58]	1.29 (0.76) [0.40 ; 4.10]	2.45 [0.53 ; 11.37] p=0.2512 [1]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	2.0 (7)	2.91 (1.70) [0.92 ; 9.16]	1.64 (1.02) [0.48 ; 5.59]	1.77 [0.33 ; 9.50] p=0.5047 [1]
>=75 years	3.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	3.9 (4)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	3.88 (1.94) [1.44 ; 10.49]	0.60 [0.11 ; 3.35] p=0.5560 [2]
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.5 (10)	1.0 (3)	3.13 (1.95) [0.91 ; 10.70]	0.90 (0.74) [0.18 ; 4.50]	3.47 [0.46 ; 26.31] p=0.2284 [1]
Interaction p-value					p=0.1954

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders					
Low Disease Volume Population	168.9 (920)	148.2 (655)	171.59 (18.93) [138.14 ; 213.15]	156.61 (17.69) [125.42 ; 195.56]	1.10 [0.80 ; 1.49] p=0.5632 [1]
Age Groups					
<75 years	189.9 (788)	151.1 (523)	196.84 (24.49) [154.09 ; 251.45]	160.33 (20.36) [124.87 ; 205.84]	1.23 [0.87 ; 1.74] p=0.2494 [1]
>=75 years	101.6 (132)	137.9 (132)	97.01 (22.34) [61.42 ; 153.21]	144.64 (34.31) [90.33 ; 231.60]	0.67 [0.35 ; 1.29] p=0.2300 [1]
Interaction p-value					p=0.1035
Geographic Regions					
North America	357.4 (307)	287.5 (296)	350.88 (75.70) [228.49 ; 538.82]	294.20 (54.83) [203.10 ; 426.17]	1.19 [0.68 ; 2.10] p=0.5382 [1]
European Union	262.7 (168)	207.1 (99)	230.02 (57.31) [139.52 ; 379.21]	213.06 (58.29) [123.06 ; 368.90]	1.08 [0.51 ; 2.27] p=0.8368 [1]
Rest of the World	112.7 (445)	89.3 (260)	113.66 (15.11) [87.49 ; 147.67]	91.36 (13.30) [68.59 ; 121.69]	1.24 [0.84 ; 1.83] p=0.2688 [1]
Interaction p-value					p=0.9460

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.
Table page 14 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Back Pain					
Low Disease Volume Population	33.4 (182)	29.9 (132)	32.19 (6.46) [21.70 ; 47.76]	35.15 (7.39) [23.25 ; 53.14]	0.92 [0.52 ; 1.62] p=0.7627 [1]
Age Groups					
<75 years	37.8 (157)	27.4 (95)	36.60 (8.23) [23.51 ; 56.97]	35.02 (8.35) [21.91 ; 55.99]	1.04 [0.55 ; 1.99] p=0.8934 [1]
>=75 years	19.2 (25)	38.7 (37)	18.87 (8.32) [7.86 ; 45.28]	35.29 (15.53) [14.73 ; 84.51]	0.53 [0.16 ; 1.84] p=0.3176 [1]
Interaction p-value					p=0.3298
Geographic Regions					
North America	50.1 (43)	48.6 (50)	49.63 (20.96) [21.43 ; 114.94]	51.74 (19.04) [24.89 ; 107.52]	0.96 [0.31 ; 2.92] p=0.9411 [1]
European Union	57.9 (37)	31.4 (15)	49.88 (23.02) [19.76 ; 125.91]	39.64 (20.97) [13.71 ; 114.60]	1.26 [0.31 ; 5.15] p=0.7448 [1]
Rest of the World	25.8 (102)	23.0 (67)	24.44 (6.27) [14.74 ; 40.51]	27.64 (7.85) [15.80 ; 48.36]	0.88 [0.42 ; 1.88] p=0.7478 [1]
Interaction p-value					p=0.9305

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.
Table page 15 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Arthralgia					
Low Disease Volume Population	36.2 (197)	35.5 (157)	36.46 (7.67) [24.11 ; 55.13]	35.19 (7.54) [23.10 ; 53.61]	1.04 [0.57 ; 1.87] p=0.9064 [1]
Age Groups					
<75 years	38.3 (159)	43.0 (149)	39.03 (9.10) [24.67 ; 61.75]	43.18 (10.06) [27.31 ; 68.28]	0.90 [0.47 ; 1.73] p=0.7591 [1]
>=75 years	29.3 (38)	8.4 (8)	28.71 (12.75) [11.89 ; 69.33]	9.25 (5.20) [3.03 ; 28.24]	3.10 [0.75 ; 12.87] p=0.1174 [1]
Interaction p-value					p=0.1019
Geographic Regions					
North America	107.1 (92)	69.9 (72)	97.05 (41.54) [41.43 ; 227.30]	66.40 (24.40) [31.98 ; 137.86]	1.46 [0.48 ; 4.49] p=0.5030 [1]
European Union	46.9 (30)	79.5 (38)	46.94 (25.16) [16.01 ; 137.60]	76.23 (42.49) [24.91 ; 233.29]	0.62 [0.13 ; 2.91] p=0.5334 [1]
Rest of the World	19.0 (75)	16.1 (47)	19.19 (4.56) [12.02 ; 30.64]	15.05 (4.03) [8.89 ; 25.49]	1.28 [0.63 ; 2.58] p=0.4974 [1]
Interaction p-value					p=0.6138

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pain In Extremity					
Low Disease Volume Population	19.3 (105)	9.1 (40)	17.98 (3.79) [11.88 ; 27.21]	9.27 (2.33) [5.65 ; 15.21]	1.94 [1.02 ; 3.70] p=0.0445 [1]
Age Groups					
<75 years	20.2 (84)	8.7 (30)	19.15 (4.39) [12.20 ; 30.06]	9.06 (2.52) [5.24 ; 15.67]	2.11 [1.04 ; 4.29] p=0.0388 [1]
>=75 years	16.2 (21)	10.4 (10)	14.36 (7.55) [5.05 ; 40.78]	9.97 (6.04) [2.99 ; 33.21]	1.44 [0.29 ; 7.09] p=0.6507 [1]
Interaction p-value					p=0.6518
Geographic Regions					
North America	26.8 (23)	12.6 (13)	24.02 (11.63) [9.17 ; 62.91]	16.11 (7.70) [6.23 ; 41.66]	1.49 [0.38 ; 5.78] p=0.5591 [1]
European Union	46.9 (30)	2.1 (1)	46.88 (8.56) [32.50 ; 67.62]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	22.43 [2.92 ; 172.44] p=0.0035 [2]
Rest of the World	13.2 (52)	8.9 (26)	12.97 (3.28) [7.89 ; 21.34]	8.41 (2.53) [4.65 ; 15.20]	1.54 [0.71 ; 3.34] p=0.2703 [1]
Interaction p-value					p=0.0302

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:46

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 Low Disease Volume population.
Table page 17 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal Pain					
Low Disease Volume Population	7.7 (42)	9.1 (40)	8.31 (2.92) [4.16 ; 16.59]	11.80 (4.22) [5.84 ; 23.85]	0.70 [0.26 ; 1.89] p=0.4846 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (38)	5.8 (20)	9.84 (3.72) [4.67 ; 20.70]	6.20 (2.57) [2.74 ; 14.02]	1.59 [0.53 ; 4.78] p=0.4116 [1]
>=75 years	3.1 (4)	20.9 (20)	3.57 (2.74) [0.78 ; 16.39]	31.03 (19.51) [8.91 ; 108.10]	0.11 [0.02 ; 0.82] p=0.0317 [1]
Interaction p-value					p=0.0227
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	20.4 (21)	10.31 (7.14) [2.60 ; 40.85]	29.06 (16.37) [9.48 ; 89.10]	0.35 [0.06 ; 2.09] p=0.2492 [1]
European Union	25.0 (16)	8.4 (4)	23.59 (18.09) [5.06 ; 109.87]	13.20 (12.19) [2.07 ; 84.23]	1.79 [0.16 ; 19.90] p=0.6306 [1]
Rest of the World	4.3 (17)	5.2 (15)	4.87 (2.19) [2.00 ; 11.83]	5.17 (2.47) [2.01 ; 13.26]	0.94 [0.26 ; 3.44] p=0.9281 [1]
Interaction p-value					p=0.5449

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.
Table page 18 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Arthritis					
Low Disease Volume Population	4.6 (25)	12.0 (53)	4.76 (1.65) [2.41 ; 9.41]	10.19 (3.13) [5.57 ; 18.63]	0.47 [0.19 ; 1.16] p=0.1017 [1]
Age Groups					
<75 years	4.1 (17)	11.0 (38)	4.35 (2.00) [1.77 ; 10.73]	8.96 (3.61) [4.06 ; 19.79]	0.49 [0.15 ; 1.62] p=0.2380 [1]
>=75 years	6.2 (8)	15.7 (15)	6.16 (2.18) [3.05 ; 12.42]	15.66 (4.04) [9.38 ; 26.14]	0.39 [0.16 ; 0.94] p=0.0355 [2]
Interaction p-value					p=0.9222
Geographic Regions					
North America	7.0 (6)	36.9 (38)	7.86 (6.43) [1.55 ; 39.99]	29.82 (18.39) [8.75 ; 101.61]	0.26 [0.03 ; 2.02] p=0.1967 [1]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.8 (19)	5.2 (15)	4.76 (1.45) [2.61 ; 8.66]	4.50 (1.52) [2.31 ; 8.74]	1.06 [0.43 ; 2.59] p=0.9015 [1]
Interaction p-value					p=0.1243

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal Chest Pain					
Low Disease Volume Population	7.2 (39)	4.3 (19)	7.92 (2.71) [4.05 ; 15.51]	4.14 (1.61) [1.93 ; 8.88]	1.91 [0.69 ; 5.28] p=0.2108 [1]
Age Groups					
<75 years	8.9 (37)	5.2 (18)	9.95 (3.69) [4.79 ; 20.65]	5.12 (2.13) [2.26 ; 11.62]	1.94 [0.65 ; 5.82] p=0.2349 [1]
>=75 years	1.5 (2)	1.0 (1)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	1.47 [0.13 ; 16.76] p=0.7521 [2]
Interaction p-value					p=0.9041
Geographic Regions					
North America	26.8 (23)	3.9 (4)	29.21 (22.68) [6.24 ; 136.81]	4.85 (3.97) [0.95 ; 24.70]	6.02 [0.64 ; 56.67] p=0.1153 [1]
European Union	10.9 (7)	18.8 (9)	9.37 (6.15) [2.51 ; 34.98]	12.13 (8.10) [3.17 ; 46.33]	0.77 [0.12 ; 5.02] p=0.7835 [1]
Rest of the World	2.3 (9)	2.1 (6)	2.28 (0.76) [1.18 ; 4.39]	2.06 (0.84) [0.92 ; 4.60]	1.11 [0.39 ; 3.12] p=0.8485 [2]
Interaction p-value					p=0.0030

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.
Table page 20 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Myalgia					
Low Disease Volume Population	16.5 (90)	6.3 (28)	15.39 (6.12) [7.04 ; 33.64]	7.27 (3.16) [3.09 ; 17.10]	2.12 [0.66 ; 6.75] p=0.2041 [1]
Age Groups					
<75 years	20.2 (84)	6.1 (21)	18.91 (7.97) [8.25 ; 43.35]	6.47 (3.04) [2.57 ; 16.33]	2.92 [0.84 ; 10.12] p=0.0906 [1]
>=75 years	4.6 (6)	7.3 (7)	4.68 (5.10) [0.54 ; 40.75]	10.11 (11.03) [1.16 ; 88.19]	0.46 [0.02 ; 9.89] p=0.6188 [1]
Interaction p-value					p=0.1906
Geographic Regions					
North America	17.5 (15)	16.5 (17)	16.68 (11.82) [4.08 ; 68.22]	14.12 (8.68) [4.16 ; 47.91]	1.18 [0.18 ; 7.62] p=0.8597 [1]
European Union	17.2 (11)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	16.2 (64)	3.8 (11)	14.69 (7.22) [5.58 ; 38.68]	5.83 (3.43) [1.83 ; 18.59]	2.52 [0.56 ; 11.41] p=0.2295 [1]
Interaction p-value					p=0.5680

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Muscular Weakness					
Low Disease Volume Population	9.2 (50)	9.7 (43)	11.39 (5.06) [4.75 ; 27.30]	10.52 (4.68) [4.38 ; 25.25]	1.08 [0.31 ; 3.73] p=0.8996 [1]
Age Groups					
<75 years	11.3 (47)	10.7 (37)	14.58 (7.16) [5.55 ; 38.31]	11.44 (5.64) [4.34 ; 30.17]	1.27 [0.32 ; 5.00] p=0.7271 [1]
>=75 years	2.3 (3)	6.3 (6)	2.43 (2.46) [0.33 ; 18.09]	7.54 (7.13) [1.16 ; 49.17]	0.32 [0.02 ; 5.02] p=0.4153 [1]
Interaction p-value					p=0.3641
Geographic Regions					
North America	19.8 (17)	29.1 (30)	25.88 (19.32) [5.87 ; 114.20]	31.41 (19.82) [8.96 ; 110.11]	0.82 [0.12 ; 5.75] p=0.8435 [1]
European Union	4.7 (3)	4.2 (2)	4.61 (6.16) [0.32 ; 67.27]	5.47 (7.99) [0.29 ; 102.51]	0.84 [0.02 ; 44.72] p=0.9316 [1]
Rest of the World	7.6 (30)	3.8 (11)	8.91 (5.09) [2.89 ; 27.46]	3.54 (2.23) [1.03 ; 12.22]	2.51 [0.47 ; 13.40] p=0.2791 [1]
Interaction p-value					p=0.6885

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Bone Pain					
Low Disease Volume Population	5.7 (31)	5.4 (24)	7.41 (3.21) [3.16 ; 17.35]	7.03 (2.97) [3.07 ; 16.13]	1.05 [0.32 ; 3.45] p=0.9317 [1]
Age Groups					
<75 years	7.2 (30)	6.9 (24)	9.58 (4.30) [3.96 ; 23.17]	9.26 (4.01) [3.96 ; 21.70]	1.03 [0.30 ; 3.51] p=0.9565 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	5.8 (6)	23.86 (14.52) [7.12 ; 79.98]	5.62 (3.39) [1.69 ; 18.63]	4.25 [0.77 ; 23.41] p=0.0956 [1]
European Union	0	18.8 (9)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.3 (17)	3.1 (9)	4.47 (2.42) [1.54 ; 12.98]	4.29 (2.51) [1.35 ; 13.60]	1.04 [0.22 ; 4.98] p=0.9575 [1]
Interaction p-value					p=0.2282

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.
Table page 23 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Muscle Spasms					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	3.4 (15)	1.49 (0.84) [0.49 ; 4.49]	3.41 (1.80) [1.21 ; 9.60]	0.44 [0.10 ; 1.98] p=0.2804 [1]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	2.6 (9)	1.71 (1.09) [0.48 ; 6.02]	2.73 (1.74) [0.78 ; 9.57]	0.62 [0.11 ; 3.69] p=0.6025 [1]
>=75 years	0.8 (1)	6.3 (6)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	6.26 (2.56) [2.79 ; 14.09]	0.12 [0.01 ; 1.05] p=0.0551 [2]
Interaction p-value					p=0.1048
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	4.9 (5)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	4.85 (2.17) [1.99 ; 11.81]	0.24 [0.03 ; 2.12] p=0.1958 [2]
European Union	1.6 (1)	4.2 (2)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	4.18 (2.96) [1.01 ; 17.28]	0.37 [0.03 ; 4.36] p=0.4253 [2]
Rest of the World	2.0 (8)	2.7 (8)	1.54 (1.15) [0.35 ; 6.73]	2.70 (2.09) [0.59 ; 12.37]	0.57 [0.07 ; 4.73] p=0.6008 [1]
Interaction p-value					p=0.6043

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.
Table page 24 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neck Pain					
Low Disease Volume Population	4.6 (25)	0.9 (4)	4.59 (0.92) [3.10 ; 6.80]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	5.07 [1.76 ; 14.62] p=0.0027 [2]
Age Groups					
<75 years	3.9 (16)	0.9 (3)	3.85 (0.96) [2.36 ; 6.30]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	4.45 [1.29 ; 15.35] p=0.0183 [2]
>=75 years	6.9 (9)	1.0 (1)	6.92 (2.31) [3.57 ; 13.42]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	6.63 [0.82 ; 53.74] p=0.0758 [2]
Interaction p-value					p=0.7454
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	15.6 (10)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.5 (14)	1.0 (3)	3.54 (0.95) [2.09 ; 6.00]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	3.44 [0.98 ; 12.04] p=0.0532 [2]
Interaction p-value					p=0.4969

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:47

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 Low Disease Volume population.
Table page 25 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrointestinal Disorders					
Low Disease Volume Population	122.1 (665)	77.4 (342)	134.66 (18.69) [102.51 ; 176.89]	79.49 (11.56) [59.73 ; 105.80]	1.69 [1.14 ; 2.51] p=0.0091 [1]
Age Groups					
<75 years	135.0 (560)	76.5 (265)	154.26 (24.48) [112.89 ; 210.79]	74.31 (12.30) [53.65 ; 102.93]	2.08 [1.32 ; 3.26] p=0.0016 [1]
>=75 years	80.8 (105)	80.4 (77)	76.55 (21.21) [44.17 ; 132.67]	96.76 (28.12) [54.35 ; 172.26]	0.79 [0.36 ; 1.76] p=0.5608 [1]
Interaction p-value					p=0.0398
Geographic Regions					
North America	326.0 (280)	163.2 (168)	323.57 (90.30) [185.78 ; 563.56]	166.19 (41.32) [101.37 ; 272.45]	1.95 [0.93 ; 4.09] p=0.0782 [1]
European Union	139.2 (89)	85.8 (41)	162.67 (57.24) [80.29 ; 329.59]	79.68 (31.12) [36.39 ; 174.47]	2.04 [0.71 ; 5.87] p=0.1806 [1]
Rest of the World	75.0 (296)	45.7 (133)	78.51 (12.71) [57.08 ; 107.99]	45.89 (8.34) [32.09 ; 65.63]	1.71 [1.06 ; 2.76] p=0.0282 [1]
Interaction p-value					p=0.9312

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.
Table page 26 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Constipation					
Low Disease Volume Population	29.6 (161)	20.4 (90)	31.03 (8.00) [18.69 ; 51.51]	21.06 (5.75) [12.31 ; 36.03]	1.47 [0.70 ; 3.08] p=0.3029 [1]
Age Groups					
<75 years	29.2 (121)	19.1 (66)	31.46 (9.90) [16.94 ; 58.44]	17.43 (5.76) [9.10 ; 33.40]	1.81 [0.74 ; 4.43] p=0.1966 [1]
>=75 years	30.8 (40)	25.1 (24)	29.56 (13.02) [12.33 ; 70.86]	32.80 (15.45) [12.88 ; 83.54]	0.90 [0.25 ; 3.24] p=0.8721 [1]
Interaction p-value					p=0.4098
Geographic Regions					
North America	71.0 (61)	37.9 (39)	67.94 (30.50) [27.83 ; 165.88]	38.24 (15.68) [16.93 ; 86.40]	1.78 [0.53 ; 5.95] p=0.3472 [1]
European Union	34.4 (22)	20.9 (10)	45.01 (40.05) [7.55 ; 268.36]	26.31 (26.34) [3.53 ; 196.15]	1.71 [0.12 ; 25.15] p=0.6901 [1]
Rest of the World	19.8 (78)	14.1 (41)	18.72 (5.98) [9.98 ; 35.13]	13.36 (4.76) [6.62 ; 26.95]	1.40 [0.55 ; 3.60] p=0.4817 [1]
Interaction p-value					p=0.9594

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nausea					
Low Disease Volume Population	17.6 (96)	10.4 (46)	18.48 (4.56) [11.38 ; 30.04]	11.46 (3.12) [6.71 ; 19.57]	1.61 [0.78 ; 3.32] p=0.1938 [1]
Age Groups					
<75 years	21.2 (88)	11.3 (39)	22.88 (6.35) [13.25 ; 39.50]	12.10 (3.67) [6.66 ; 21.99]	1.89 [0.84 ; 4.25] p=0.1225 [1]
>=75 years	6.2 (8)	7.3 (7)	5.88 (3.00) [2.13 ; 16.20]	8.74 (4.79) [2.95 ; 25.94]	0.67 [0.15 ; 2.98] p=0.5981 [1]
Interaction p-value					p=0.2368
Geographic Regions					
North America	34.9 (30)	25.3 (26)	30.73 (16.72) [10.42 ; 90.64]	25.24 (12.36) [9.54 ; 66.81]	1.22 [0.28 ; 5.22] p=0.7888 [1]
European Union	17.2 (11)	4.2 (2)	17.19 (5.18) [9.39 ; 31.48]	4.18 (2.96) [1.01 ; 17.28]	4.11 [0.88 ; 19.23] p=0.0716 [2]
Rest of the World	13.9 (55)	6.2 (18)	15.94 (4.84) [8.77 ; 28.97]	7.34 (2.72) [3.53 ; 15.24]	2.17 [0.85 ; 5.57] p=0.1060 [1]
Interaction p-value					p=0.2497

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.
Table page 28 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Diarrhoea					
Low Disease Volume Population	19.8 (108)	11.5 (51)	19.03 (5.11) [11.22 ; 32.26]	12.52 (3.65) [7.05 ; 22.22]	1.52 [0.70 ; 3.31] p=0.2920 [1]
Age Groups					
<75 years	21.0 (87)	10.4 (36)	21.25 (6.45) [11.70 ; 38.60]	10.22 (3.41) [5.29 ; 19.71]	2.08 [0.86 ; 5.05] p=0.1054 [1]
>=75 years	16.2 (21)	15.7 (15)	12.55 (6.96) [4.18 ; 37.72]	20.43 (11.82) [6.48 ; 64.42]	0.61 [0.13 ; 3.02] p=0.5448 [1]
Interaction p-value					p=0.1805
Geographic Regions					
North America	58.2 (50)	28.2 (29)	57.23 (29.68) [20.41 ; 160.49]	30.44 (14.27) [11.98 ; 77.30]	1.88 [0.47 ; 7.55] p=0.3689 [1]
European Union	4.7 (3)	12.5 (6)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	12.54 (5.12) [5.53 ; 28.45]	0.37 [0.09 ; 1.54] p=0.1699 [2]
Rest of the World	13.9 (55)	5.5 (16)	12.37 (3.91) [6.63 ; 23.05]	5.37 (2.14) [2.45 ; 11.78]	2.30 [0.85 ; 6.28] p=0.1024 [1]
Interaction p-value					p=0.0431

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dyspepsia					
Low Disease Volume Population	9.7 (53)	7.9 (35)	10.52 (5.32) [3.89 ; 28.42]	6.66 (3.42) [2.43 ; 18.27]	1.58 [0.38 ; 6.51] p=0.5269 [1]
Age Groups					
<75 years	12.3 (51)	8.7 (30)	13.58 (7.98) [4.27 ; 43.16]	7.36 (4.39) [2.28 ; 23.79]	1.84 [0.36 ; 9.58] p=0.4652 [1]
>=75 years	1.5 (2)	5.2 (5)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	5.22 (2.33) [2.15 ; 12.68]	0.29 [0.06 ; 1.55] p=0.1475 [2]
Interaction p-value					p=0.0709
Geographic Regions					
North America	39.6 (34)	27.2 (28)	42.64 (35.61) [8.11 ; 224.34]	21.96 (15.66) [5.32 ; 90.63]	1.94 [0.22 ; 17.23] p=0.5472 [1]
European Union	3.1 (2)	2.1 (1)	3.13 (2.21) [0.76 ; 12.91]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	1.50 [0.13 ; 17.46] p=0.7439 [2]
Rest of the World	4.3 (17)	2.1 (6)	3.86 (2.60) [1.03 ; 14.57]	1.46 (1.16) [0.30 ; 6.95]	2.66 [0.34 ; 20.62] p=0.3487 [1]
Interaction p-value					p=0.7981

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.
Table page 30 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Abdominal Pain					
Low Disease Volume Population	3.5 (19)	1.6 (7)	3.40 (1.27) [1.63 ; 7.11]	1.71 (0.83) [0.66 ; 4.46]	1.99 [0.59 ; 6.65] p=0.2645 [1]
Age Groups					
<75 years	3.6 (15)	2.0 (7)	3.56 (1.46) [1.59 ; 7.97]	2.23 (1.11) [0.83 ; 5.95]	1.60 [0.45 ; 5.70] p=0.4693 [1]
>=75 years	3.1 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	1.0 (1)	10.47 (3.49) [5.40 ; 20.32]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	10.79 [1.33 ; 87.73] p=0.0266 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.5 (10)	2.1 (6)	2.48 (1.14) [1.00 ; 6.15]	2.29 (1.24) [0.78 ; 6.66]	1.09 [0.27 ; 4.41] p=0.9080 [1]
Interaction p-value					p=0.0651

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrooesophageal Reflux Disease					
Low Disease Volume Population	5.7 (31)	1.6 (7)	6.72 (3.80) [2.21 ; 20.42]	1.75 (1.18) [0.46 ; 6.56]	3.85 [0.68 ; 21.66] p=0.1259 [1]
Age Groups					
<75 years	5.5 (23)	2.0 (7)	6.87 (4.38) [1.96 ; 24.11]	2.30 (1.67) [0.55 ; 9.57]	2.98 [0.45 ; 19.92] p=0.2579 [1]
>=75 years	6.2 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	22.1 (19)	0	--	--	Model not estimable
European Union	4.7 (3)	2.1 (1)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	2.24 [0.22 ; 22.75] p=0.4874 [2]
Rest of the World	2.3 (9)	2.1 (6)	3.60 (2.85) [0.76 ; 17.12]	2.50 (2.11) [0.47 ; 13.17]	1.44 [0.15 ; 14.05] p=0.7516 [1]
Interaction p-value					p=0.5780

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.
Table page 32 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vomiting					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	2.9 (13)	3.86 (2.65) [1.00 ; 14.86]	4.02 (2.57) [1.14 ; 14.11]	0.96 [0.15 ; 6.02] p=0.9664 [1]
Age Groups					
<75 years	3.1 (13)	2.6 (9)	5.76 (4.76) [1.13 ; 29.28]	3.32 (2.52) [0.75 ; 14.77]	1.73 [0.19 ; 15.72] p=0.6236 [1]
>=75 years	0	4.2 (4)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.8 (11)	7.8 (8)	14.59 (14.09) [2.14 ; 99.60]	12.11 (10.70) [2.09 ; 70.21]	1.20 [0.09 ; 16.28] p=0.8873 [1]
European Union	1.6 (1)	4.2 (2)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	4.18 (2.96) [1.01 ; 17.28]	0.37 [0.03 ; 4.36] p=0.4253 [2]
Rest of the World	0.3 (1)	1.0 (3)	0.25 (0.25) [0.04 ; 1.81]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	0.25 [0.03 ; 2.39] p=0.2254 [2]
Interaction p-value					p=0.2014

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.

Table page 33 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Rectal Haemorrhage					
Low Disease Volume Population	3.3 (18)	1.1 (5)	3.52 (1.77) [1.31 ; 9.46]	1.12 (0.71) [0.32 ; 3.92]	3.13 [0.64 ; 15.44] p=0.1600 [1]
Age Groups					
<75 years	4.3 (18)	1.4 (5)	4.67 (2.35) [1.73 ; 12.60]	1.46 (0.93) [0.42 ; 5.09]	3.20 [0.65 ; 15.80] p=0.1522 [1]
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	3.9 (4)	3.98 (6.37) [0.17 ; 95.77]	3.27 (4.46) [0.22 ; 49.25]	1.22 [0.02 ; 79.70] p=0.9253 [1]
European Union	15.6 (10)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (5)	0.3 (1)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	3.69 [0.43 ; 31.87] p=0.2347 [2]
Interaction p-value					p=0.2914

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:48

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 Low Disease Volume population.
Table page 34 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Abdominal Distension					
Low Disease Volume Population	6.1 (33)	0.7 (3)	6.05 (1.05) [4.30 ; 8.52]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	8.92 [2.73 ; 29.20] p=0.0003 [2]
Age Groups					
<75 years	7.5 (31)	0.9 (3)	7.47 (1.34) [5.24 ; 10.63]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	8.62 [2.62 ; 28.34] p=0.0004 [2]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	22.1 (19)	1.0 (1)	22.11 (5.07) [14.01 ; 34.88]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	22.77 [2.96 ; 175.14] p=0.0031 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.5 (14)	0.7 (2)	3.54 (0.95) [2.09 ; 6.00]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	5.16 [1.16 ; 22.87] p=0.0308 [2]
Interaction p-value					p=0.2449

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.

Table page 35 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nervous System Disorders					
Low Disease Volume Population	123.0 (670)	91.9 (406)	154.65 (23.20) [115.14 ; 207.70]	91.71 (13.87) [68.13 ; 123.47]	1.69 [1.11 ; 2.56] p=0.0146 [1]
Age Groups					
<75 years	131.4 (545)	90.4 (313)	168.95 (30.77) [118.07 ; 241.77]	91.46 (16.64) [63.94 ; 130.83]	1.85 [1.11 ; 3.07] p=0.0177 [1]
>=75 years	96.2 (125)	97.2 (93)	114.59 (29.45) [68.81 ; 190.83]	92.12 (24.43) [54.42 ; 155.93]	1.24 [0.60 ; 2.59] p=0.5558 [1]
Interaction p-value					p=0.4570
Geographic Regions					
North America	350.5 (301)	198.2 (204)	366.15 (117.05) [193.92 ; 691.35]	190.62 (53.04) [109.62 ; 331.46]	1.92 [0.83 ; 4.46] p=0.1272 [1]
European Union	122.0 (78)	96.2 (46)	184.53 (81.84) [75.78 ; 449.33]	84.13 (37.22) [34.63 ; 204.40]	2.19 [0.62 ; 7.73] p=0.2165 [1]
Rest of the World	73.7 (291)	53.6 (156)	90.05 (15.15) [64.65 ; 125.42]	54.19 (9.82) [37.93 ; 77.43]	1.66 [1.02 ; 2.70] p=0.0410 [1]
Interaction p-value					p=0.9197

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dizziness					
Low Disease Volume Population	12.5 (68)	12.0 (53)	16.52 (4.92) [9.20 ; 29.67]	12.02 (3.49) [6.79 ; 21.27]	1.37 [0.61 ; 3.12] p=0.4446 [1]
Age Groups					
<75 years	13.0 (54)	10.4 (36)	20.46 (8.29) [9.22 ; 45.42]	10.91 (4.19) [5.12 ; 23.23]	1.88 [0.62 ; 5.63] p=0.2609 [1]
>=75 years	10.8 (14)	17.8 (17)	10.92 (4.35) [4.95 ; 24.08]	15.85 (6.25) [7.24 ; 34.68]	0.69 [0.23 ; 2.10] p=0.5078 [1]
Interaction p-value					p=0.3380
Geographic Regions					
North America	22.1 (19)	26.2 (27)	28.32 (18.46) [7.75 ; 103.46]	23.28 (12.34) [8.11 ; 66.81]	1.22 [0.23 ; 6.47] p=0.8161 [1]
European Union	9.4 (6)	6.3 (3)	14.66 (15.52) [1.75 ; 122.74]	4.21 (4.40) [0.52 ; 34.30]	3.48 [0.17 ; 72.65] p=0.4143 [1]
Rest of the World	10.9 (43)	7.9 (23)	13.71 (4.66) [7.02 ; 26.77]	8.90 (3.28) [4.31 ; 18.37]	1.54 [0.58 ; 4.12] p=0.3888 [1]
Interaction p-value					p=0.8450

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Headache					
Low Disease Volume Population	9.4 (51)	20.6 (91)	12.27 (4.21) [6.25 ; 24.08]	20.10 (6.17) [11.00 ; 36.73]	0.61 [0.25 ; 1.51] p=0.2838 [1]
Age Groups					
<75 years	11.1 (46)	18.5 (64)	13.40 (4.64) [6.77 ; 26.50]	19.74 (6.42) [10.41 ; 37.43]	0.68 [0.27 ; 1.73] p=0.4151 [1]
>=75 years	3.8 (5)	28.2 (27)	11.53 (13.94) [1.04 ; 127.19]	19.85 (18.85) [3.02 ; 130.64]	0.58 [0.03 ; 12.36] p=0.7249 [1]
Interaction p-value					p=0.4713
Geographic Regions					
North America	18.6 (16)	44.7 (46)	18.10 (12.69) [4.49 ; 72.97]	39.47 (22.44) [12.74 ; 122.26]	0.46 [0.08 ; 2.76] p=0.3904 [1]
European Union	14.1 (9)	8.4 (4)	39.33 (40.53) [4.97 ; 310.99]	9.00 (8.87) [1.25 ; 65.02]	4.37 [0.25 ; 76.88] p=0.3068 [1]
Rest of the World	6.6 (26)	14.1 (41)	7.68 (3.04) [3.52 ; 16.75]	14.40 (5.44) [6.84 ; 30.31]	0.53 [0.18 ; 1.57] p=0.2519 [1]
Interaction p-value					p=0.3412

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.
Table page 38 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Peripheral Sensory Neuropathy					
Low Disease Volume Population	19.8 (108)	17.2 (76)	21.66 (8.33) [10.17 ; 46.13]	20.12 (7.92) [9.28 ; 43.64]	1.08 [0.36 ; 3.18] p=0.8940 [1]
Age Groups					
<75 years	22.9 (95)	13.3 (46)	25.85 (11.28) [10.96 ; 61.01]	14.34 (6.44) [5.93 ; 34.68]	1.80 [0.53 ; 6.18] p=0.3470 [1]
>=75 years	10.0 (13)	31.3 (30)	9.35 (7.06) [2.09 ; 41.89]	39.65 (29.66) [8.99 ; 174.95]	0.24 [0.03 ; 1.95] p=0.1774 [1]
Interaction p-value					p=0.1061
Geographic Regions					
North America	99.0 (85)	43.7 (45)	100.90 (52.88) [35.59 ; 286.05]	51.40 (24.15) [20.19 ; 130.82]	1.96 [0.48 ; 7.96] p=0.3406 [1]
European Union	4.7 (3)	20.9 (10)	4.66 (5.75) [0.39 ; 55.50]	21.58 (25.50) [2.01 ; 231.20]	0.22 [0.01 ; 6.66] p=0.3737 [1]
Rest of the World	5.1 (20)	7.2 (21)	4.71 (2.61) [1.58 ; 14.01]	7.34 (4.20) [2.38 ; 22.65]	0.64 [0.13 ; 3.08] p=0.5774 [1]
Interaction p-value					p=0.3787

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.
Table page 39 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Memory Impairment					
Low Disease Volume Population	16.0 (87)	6.1 (27)	17.31 (6.49) [8.29 ; 36.17]	5.10 (2.12) [2.26 ; 11.53]	3.39 [1.13 ; 10.18] p=0.0294 [1]
Age Groups					
<75 years	16.4 (68)	7.8 (27)	17.22 (8.09) [6.83 ; 43.38]	6.50 (3.24) [2.44 ; 17.31]	2.65 [0.69 ; 10.17] p=0.1557 [1]
>=75 years	14.6 (19)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	43.1 (37)	22.3 (23)	42.20 (39.71) [6.50 ; 274.13]	15.54 (12.69) [3.06 ; 78.84]	2.72 [0.23 ; 32.34] p=0.4249 [1]
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	11.9 (47)	1.4 (4)	11.89 (1.73) [8.92 ; 15.85]	1.37 (0.69) [0.51 ; 3.67]	8.66 [3.11 ; 24.16] p<.0001 [2]
Interaction p-value					p=0.0106

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Paraesthesia					
Low Disease Volume Population	10.3 (56)	6.3 (28)	10.92 (4.29) [5.05 ; 23.63]	6.72 (2.84) [2.93 ; 15.41]	1.63 [0.52 ; 5.05] p=0.3999 [1]
Age Groups					
<75 years	8.7 (36)	6.4 (22)	9.52 (4.44) [3.81 ; 23.81]	7.12 (3.50) [2.71 ; 18.74]	1.34 [0.35 ; 5.07] p=0.6685 [1]
>=75 years	15.4 (20)	6.3 (6)	15.14 (10.94) [3.61 ; 63.56]	5.58 (4.56) [1.10 ; 28.21]	2.71 [0.31 ; 23.63] p=0.3620 [1]
Interaction p-value					p=0.5917
Geographic Regions					
North America	29.1 (25)	13.6 (14)	29.18 (21.73) [6.64 ; 128.25]	14.44 (9.78) [3.76 ; 55.53]	2.02 [0.27 ; 14.95] p=0.4868 [1]
European Union	10.9 (7)	12.5 (6)	9.06 (7.13) [1.87 ; 43.98]	13.28 (11.14) [2.47 ; 71.46]	0.68 [0.07 ; 6.86] p=0.7409 [1]
Rest of the World	6.1 (24)	2.7 (8)	6.61 (3.47) [2.35 ; 18.59]	2.61 (1.63) [0.76 ; 8.94]	2.53 [0.51 ; 12.63] p=0.2567 [1]
Interaction p-value					p=0.7165

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.

Table page 41 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dysgeusia					
Low Disease Volume Population	6.4 (35)	0.2 (1)	6.42 (1.09) [4.61 ; 8.95]	0.23 (0.23) [0.03 ; 1.61]	28.39 [3.87 ; 208.48] p=0.0011 [2]
Age Groups					
<75 years	7.2 (30)	0	--	--	Model not estimable
>=75 years	3.8 (5)	1.0 (1)	3.85 (1.72) [1.58 ; 9.35]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	3.68 [0.42 ; 32.41] p=0.2367 [2]
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	12.8 (11)	0	--	--	Model not estimable
European Union	18.8 (12)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.0 (12)	0.3 (1)	3.04 (0.88) [1.72 ; 5.36]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	8.85 [1.14 ; 68.70] p=0.0372 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.
Table page 42 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Restless Legs Syndrome					
Low Disease Volume Population	8.6 (47)	0.9 (4)	8.69 (4.17) [3.38 ; 22.31]	0.68 (0.48) [0.17 ; 2.72]	12.74 [2.39 ; 68.06] p=0.0030 [1]
Age Groups					
<75 years	11.1 (46)	1.2 (4)	11.23 (5.69) [4.14 ; 30.45]	0.87 (0.63) [0.21 ; 3.61]	12.89 [2.27 ; 73.20] p=0.0041 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	0	--	--	Model not estimable
European Union	43.8 (28)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.8 (15)	1.4 (4)	3.62 (2.57) [0.90 ; 14.61]	0.95 (0.84) [0.17 ; 5.38]	3.82 [0.41 ; 35.32] p=0.2370 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:49

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 Low Disease Volume population.
Table page 43 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Disturbance In Attention					
Low Disease Volume Population	7.9 (43)	3.2 (14)	8.37 (5.50) [2.30 ; 30.48]	2.88 (2.02) [0.73 ; 11.44]	2.91 [0.44 ; 19.23] p=0.2676 [1]
Age Groups					
<75 years	10.1 (42)	3.8 (13)	10.84 (8.16) [2.46 ; 47.73]	3.46 (2.75) [0.72 ; 16.53]	3.13 [0.36 ; 27.01] p=0.2980 [1]
>=75 years	0.8 (1)	1.0 (1)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	0.74 [0.04 ; 12.20] p=0.8296 [2]
Interaction p-value					p=0.3714
Geographic Regions					
North America	43.1 (37)	9.7 (10)	40.03 (44.01) [4.50 ; 356.13]	7.55 (7.42) [1.07 ; 53.26]	5.30 [0.28 ; 99.45] p=0.2610 [1]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (5)	1.4 (4)	1.35 (1.07) [0.28 ; 6.42]	1.54 (1.30) [0.29 ; 8.15]	0.88 [0.09 ; 8.63] p=0.9112 [1]
Interaction p-value					p=0.0394

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 44 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Syncope					
Low Disease Volume Population	1.5 (8)	0.7 (3)	1.47 (0.52) [0.73 ; 2.94]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	2.16 [0.57 ; 8.19] p=0.2550 [2]
Age Groups					
<75 years	1.4 (6)	0.3 (1)	1.45 (0.59) [0.65 ; 3.23]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	5.01 [0.60 ; 41.95] p=0.1369 [2]
>=75 years	1.5 (2)	2.1 (2)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	0.74 [0.10 ; 5.36] p=0.7609 [2]
Interaction p-value					p=0.1938
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	1.0 (1)	3.49 (2.02) [1.11 ; 11.00]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	3.60 [0.36 ; 35.72] p=0.2708 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.3 (5)	0.7 (2)	1.27 (0.57) [0.52 ; 3.05]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.84 [0.35 ; 9.57] p=0.4654 [2]
Interaction p-value					p=0.6396

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 45 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Renal And Urinary Disorders					
Low Disease Volume Population	99.1 (540)	104.3 (461)	101.65 (15.38) [75.50 ; 136.85]	112.38 (17.27) [83.08 ; 152.02]	0.90 [0.59 ; 1.38] p=0.6419 [1]
Age Groups					
<75 years	113.8 (472)	102.5 (355)	119.12 (20.42) [85.01 ; 166.92]	107.03 (18.61) [76.01 ; 150.70]	1.11 [0.69 ; 1.80] p=0.6614 [1]
>=75 years	52.4 (68)	110.7 (106)	49.39 (15.40) [26.60 ; 91.70]	130.01 (40.47) [70.09 ; 241.16]	0.38 [0.16 ; 0.91] p=0.0304 [1]
Interaction p-value					p=0.0337
Geographic Regions					
North America	274.8 (236)	258.4 (266)	258.70 (68.31) [153.03 ; 437.33]	270.61 (61.56) [172.14 ; 425.39]	0.96 [0.48 ; 1.91] p=0.8976 [1]
European Union	175.1 (112)	144.3 (69)	154.54 (53.72) [76.93 ; 310.45]	132.59 (50.67) [61.58 ; 285.48]	1.17 [0.41 ; 3.29] p=0.7680 [1]
Rest of the World	48.6 (192)	43.3 (126)	49.91 (9.03) [34.95 ; 71.28]	45.78 (9.03) [31.05 ; 67.50]	1.09 [0.64 ; 1.85] p=0.7473 [1]
Interaction p-value					p=0.9403

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 46 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pollakiuria					
Low Disease Volume Population	45.0 (245)	48.6 (215)	44.80 (10.13) [28.73 ; 69.88]	53.14 (12.16) [33.89 ; 83.33]	0.84 [0.45 ; 1.59] p=0.5959 [1]
Age Groups					
<75 years	48.0 (199)	47.7 (165)	49.40 (12.79) [29.68 ; 82.23]	52.99 (13.88) [31.65 ; 88.71]	0.93 [0.45 ; 1.92] p=0.8489 [1]
>=75 years	35.4 (46)	52.2 (50)	31.09 (14.30) [12.48 ; 77.48]	53.61 (24.98) [21.27 ; 135.16]	0.58 [0.16 ; 2.13] p=0.4073 [1]
Interaction p-value					p=0.5269
Geographic Regions					
North America	167.7 (144)	163.2 (168)	152.61 (45.67) [84.17 ; 276.71]	160.08 (40.99) [96.20 ; 266.35]	0.95 [0.44 ; 2.09] p=0.9038 [1]
European Union	78.2 (50)	20.9 (10)	61.30 (31.68) [21.73 ; 172.90]	27.23 (17.27) [7.62 ; 97.25]	2.25 [0.44 ; 11.64] p=0.3262 [1]
Rest of the World	12.9 (51)	12.7 (37)	13.76 (4.37) [7.36 ; 25.72]	14.97 (5.18) [7.58 ; 29.59]	0.92 [0.36 ; 2.32] p=0.8568 [1]
Interaction p-value					p=0.5495

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 47 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nocturia					
Low Disease Volume Population	17.6 (96)	13.6 (60)	18.45 (5.99) [9.74 ; 34.93]	12.81 (4.33) [6.59 ; 24.91]	1.44 [0.57 ; 3.62] p=0.4375 [1]
Age Groups					
<75 years	22.2 (92)	15.3 (53)	23.34 (8.95) [10.98 ; 49.62]	14.63 (5.81) [6.70 ; 31.95]	1.60 [0.54 ; 4.72] p=0.3979 [1]
>=75 years	3.1 (4)	7.3 (7)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	7.31 (2.76) [3.45 ; 15.47]	0.42 [0.12 ; 1.46] p=0.1708 [2]
Interaction p-value					p=0.0581
Geographic Regions					
North America	21.0 (18)	2.9 (3)	22.80 (14.97) [6.18 ; 84.09]	2.72 (2.16) [0.56 ; 13.19]	8.39 [1.08 ; 65.11] p=0.0420 [1]
European Union	46.9 (30)	43.9 (21)	44.95 (27.69) [13.05 ; 154.76]	39.30 (26.36) [10.23 ; 151.02]	1.14 [0.18 ; 7.11] p=0.8833 [1]
Rest of the World	12.2 (48)	12.4 (36)	12.24 (5.14) [5.35 ; 27.99]	11.86 (5.33) [4.89 ; 28.73]	1.03 [0.31 ; 3.47] p=0.9593 [1]
Interaction p-value					p=0.2244

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 48 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Incontinence					
Low Disease Volume Population	13.2 (72)	9.5 (42)	12.00 (4.56) [5.69 ; 25.33]	10.81 (4.36) [4.90 ; 23.87]	1.11 [0.37 ; 3.30] p=0.8502 [1]
Age Groups					
<75 years	16.6 (69)	9.8 (34)	15.14 (6.66) [6.37 ; 36.00]	10.19 (4.68) [4.12 ; 25.18]	1.49 [0.42 ; 5.20] p=0.5343 [1]
>=75 years	2.3 (3)	8.4 (8)	2.31 (1.33) [0.73 ; 7.26]	8.35 (2.95) [4.14 ; 16.85]	0.28 [0.07 ; 1.06] p=0.0605 [2]
Interaction p-value					p=0.0109
Geographic Regions					
North America	21.0 (18)	29.1 (30)	19.92 (15.33) [4.31 ; 92.03]	34.46 (22.74) [9.28 ; 127.99]	0.58 [0.08 ; 4.34] p=0.5903 [1]
European Union	20.3 (13)	2.1 (1)	20.31 (5.63) [11.64 ; 35.44]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	9.72 [1.21 ; 77.96] p=0.0329 [2]
Rest of the World	10.4 (41)	3.8 (11)	9.36 (3.98) [4.04 ; 21.64]	3.45 (1.81) [1.23 ; 9.67]	2.71 [0.72 ; 10.24] p=0.1406 [1]
Interaction p-value					p=0.0022

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Haematuria					
Low Disease Volume Population	3.7 (20)	5.4 (24)	3.92 (1.35) [2.00 ; 7.70]	6.02 (2.01) [3.13 ; 11.60]	0.65 [0.25 ; 1.67] p=0.3701 [1]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	5.5 (19)	2.17 (0.72) [1.12 ; 4.18]	5.48 (1.26) [3.49 ; 8.61]	0.40 [0.18 ; 0.88] p=0.0225 [2]
>=75 years	8.5 (11)	5.2 (5)	8.86 (4.37) [3.33 ; 23.57]	6.27 (3.87) [1.84 ; 21.35]	1.41 [0.29 ; 6.77] p=0.6632 [1]
Interaction p-value					p=0.0370
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	3.9 (4)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	3.88 (1.94) [1.44 ; 10.49]	0.60 [0.11 ; 3.35] p=0.5560 [2]
European Union	1.6 (1)	23.0 (11)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	22.99 (6.93) [12.55 ; 42.10]	0.07 [0.01 ; 0.55] p=0.0129 [2]
Rest of the World	4.3 (17)	3.1 (9)	4.65 (1.60) [2.36 ; 9.15]	3.37 (1.44) [1.45 ; 7.82]	1.38 [0.47 ; 4.06] p=0.5564 [1]
Interaction p-value					p=0.0250

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 50 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Micturition Urgency					
Low Disease Volume Population	5.0 (27)	9.3 (41)	5.20 (2.48) [2.04 ; 13.26]	9.39 (4.35) [3.77 ; 23.34]	0.55 [0.15 ; 2.05] p=0.3747 [1]
Age Groups					
<75 years	6.3 (26)	7.8 (27)	6.59 (3.49) [2.33 ; 18.66]	8.52 (4.52) [3.00 ; 24.21]	0.77 [0.18 ; 3.38] p=0.7321 [1]
>=75 years	0.8 (1)	14.6 (14)	0.77 (0.77) [0.11 ; 5.60]	14.62 (3.91) [8.60 ; 24.84]	0.05 [0.01 ; 0.41] p=0.0054 [2]
Interaction p-value					p=0.0113
Geographic Regions					
North America	12.8 (11)	32.1 (33)	13.24 (10.60) [2.70 ; 65.01]	28.44 (18.53) [7.79 ; 103.84]	0.47 [0.06 ; 3.62] p=0.4606 [1]
European Union	15.6 (10)	8.4 (4)	14.59 (16.95) [1.42 ; 150.16]	8.24 (10.83) [0.59 ; 114.97]	1.77 [0.05 ; 59.62] p=0.7460 [1]
Rest of the World	1.5 (6)	1.4 (4)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	1.37 (0.69) [0.51 ; 3.67]	1.11 [0.31 ; 3.94] p=0.8761 [2]
Interaction p-value					p=0.0558

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 51 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Retention					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	4.3 (19)	2.26 (1.23) [0.77 ; 6.61]	6.14 (3.18) [2.22 ; 16.99]	0.37 [0.08 ; 1.61] p=0.1834 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	2.3 (8)	2.50 (1.71) [0.65 ; 9.59]	2.40 (1.67) [0.61 ; 9.42]	1.04 [0.15 ; 7.09] p=0.9677 [1]
>=75 years	1.5 (2)	11.5 (11)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	11.48 (3.46) [6.31 ; 20.89]	0.13 [0.03 ; 0.62] p=0.0104 [2]
Interaction p-value					p=0.0468
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	7.8 (8)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	7.77 (2.75) [3.84 ; 15.68]	0.15 [0.02 ; 1.23] p=0.0771 [2]
European Union	0	4.2 (2)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.3 (9)	3.1 (9)	3.05 (2.06) [0.81 ; 11.51]	4.27 (3.01) [1.06 ; 17.13]	0.72 [0.10 ; 4.88] p=0.7321 [1]
Interaction p-value					p=0.1707

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:50

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 Low Disease Volume population.
Table page 52 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nephrolithiasis					
Low Disease Volume Population	1.3 (7)	1.8 (8)	1.19 (0.57) [0.46 ; 3.04]	1.46 (0.69) [0.58 ; 3.71]	0.81 [0.22 ; 3.02] p=0.7532 [1]
Age Groups					
<75 years	1.4 (6)	2.3 (8)	1.32 (0.68) [0.47 ; 3.66]	1.86 (0.91) [0.71 ; 4.86]	0.71 [0.18 ; 2.84] p=0.6232 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (6)	2.7 (8)	1.41 (0.73) [0.51 ; 3.89]	2.21 (1.10) [0.84 ; 5.86]	0.64 [0.16 ; 2.59] p=0.5279 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.

Table page 53 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Infections And Infestations					
Low Disease Volume Population	33.4 (182)	34.8 (154)	34.52 (4.22) [27.15 ; 43.91]	33.77 (4.29) [26.30 ; 43.35]	1.02 [0.72 ; 1.45] p=0.8999 [1]
Age Groups					
<75 years	32.8 (136)	36.4 (126)	33.82 (4.69) [25.74 ; 44.44]	35.74 (5.04) [27.08 ; 47.17]	0.95 [0.64 ; 1.40] p=0.7805 [1]
>=75 years	35.4 (46)	29.3 (28)	36.59 (9.49) [21.86 ; 61.23]	27.27 (7.91) [15.33 ; 48.49]	1.34 [0.62 ; 2.91] p=0.4518 [1]
Interaction p-value					p=0.4228
Geographic Regions					
North America	25.6 (22)	56.3 (58)	28.98 (9.51) [15.09 ; 55.66]	54.70 (13.09) [33.99 ; 88.01]	0.53 [0.24 ; 1.19] p=0.1223 [1]
European Union	79.7 (51)	25.1 (12)	73.90 (19.94) [43.00 ; 127.01]	23.42 (9.06) [10.78 ; 50.88]	3.16 [1.23 ; 8.12] p=0.0181 [1]
Rest of the World	27.6 (109)	28.8 (84)	28.35 (4.03) [21.43 ; 37.50]	27.77 (4.35) [20.40 ; 37.80]	1.02 [0.67 ; 1.55] p=0.9225 [1]
Interaction p-value					p=0.0134

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.

Table page 54 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Upper Respiratory Tract Infection					
Low Disease Volume Population	6.1 (33)	5.7 (25)	6.02 (1.31) [3.93 ; 9.23]	5.62 (1.36) [3.50 ; 9.04]	1.07 [0.57 ; 2.03] p=0.8320 [1]
Age Groups					
<75 years	6.3 (26)	6.1 (21)	6.22 (1.55) [3.81 ; 10.15]	6.03 (1.62) [3.55 ; 10.24]	1.03 [0.50 ; 2.12] p=0.9305 [1]
>=75 years	5.4 (7)	4.2 (4)	5.39 (2.04) [2.54 ; 11.40]	4.18 (2.09) [1.55 ; 11.27]	1.29 [0.37 ; 4.47] p=0.6857 [2]
Interaction p-value					p=0.7488
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	4.9 (5)	4.33 (3.06) [1.06 ; 17.63]	5.24 (3.24) [1.53 ; 17.95]	0.83 [0.13 ; 5.37] p=0.8401 [1]
European Union	6.3 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	6.3 (25)	6.9 (20)	6.36 (1.53) [3.96 ; 10.22]	6.79 (1.82) [4.01 ; 11.49]	0.94 [0.46 ; 1.90] p=0.8574 [1]
Interaction p-value					p=0.9494

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.

Table page 55 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Urinary Tract Infection					
Low Disease Volume Population	2.6 (14)	2.7 (12)	2.80 (0.94) [1.45 ; 5.42]	2.66 (0.94) [1.32 ; 5.33]	1.05 [0.40 ; 2.75] p=0.9164 [1]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	3.5 (12)	2.43 (1.04) [1.05 ; 5.62]	3.43 (1.33) [1.59 ; 7.37]	0.71 [0.23 ; 2.21] p=0.5518 [1]
>=75 years	3.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	1.9 (2)	4.65 (2.33) [1.72 ; 12.58]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	2.40 [0.43 ; 13.41] p=0.3155 [2]
European Union	1.6 (1)	4.2 (2)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	4.18 (2.96) [1.01 ; 17.28]	0.37 [0.03 ; 4.36] p=0.4253 [2]
Rest of the World	2.3 (9)	2.7 (8)	2.40 (0.90) [1.15 ; 5.03]	2.69 (1.07) [1.23 ; 5.88]	0.89 [0.30 ; 2.62] p=0.8343 [1]
Interaction p-value					p=0.4074

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.
Table page 56 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Skin Infection					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	4.1 (18)	1.83 (0.58) [0.99 ; 3.42]	4.07 (0.96) [2.56 ; 6.47]	0.45 [0.21 ; 0.98] p=0.0440 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	4.6 (16)	1.93 (0.68) [0.96 ; 3.86]	4.62 (1.15) [2.82 ; 7.55]	0.42 [0.18 ; 0.98] p=0.0444 [2]
>=75 years	1.5 (2)	2.1 (2)	1.54 (1.09) [0.38 ; 6.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	0.74 [0.10 ; 5.36] p=0.7609 [2]
Interaction p-value					p=0.6020
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	10.7 (11)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	10.68 (3.22) [5.86 ; 19.45]	0.22 [0.05 ; 1.00] p=0.0507 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (8)	2.4 (7)	2.02 (0.72) [1.01 ; 4.06]	2.40 (0.91) [1.14 ; 5.06]	0.84 [0.30 ; 2.33] p=0.7411 [2]
Interaction p-value					p=0.1454

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.
Table page 57 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Bronchitis					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	1.1 (5)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.11]	1.13 (0.51) [0.47 ; 2.72]	2.11 [0.75 ; 5.94] p=0.1569 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	0.9 (3)	2.41 (0.76) [1.29 ; 4.49]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	2.78 [0.76 ; 10.16] p=0.1212 [2]
>=75 years	2.3 (3)	2.1 (2)	2.31 (1.33) [0.73 ; 7.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.11 [0.18 ; 6.77] p=0.9128 [2]
Interaction p-value					p=0.4127
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.9 (2)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	0.60 [0.05 ; 6.84] p=0.6770 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.8 (11)	1.0 (3)	2.78 (0.84) [1.54 ; 5.04]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	2.70 [0.75 ; 9.75] p=0.1280 [2]
Interaction p-value					p=0.2782

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.

Table page 58 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Lower Respiratory Tract Infection					
Low Disease Volume Population	1.5 (8)	2.0 (9)	1.44 (0.65) [0.59 ; 3.50]	1.86 (0.83) [0.78 ; 4.45]	0.77 [0.22 ; 2.68] p=0.6840 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	2.6 (9)	1.90 (0.86) [0.78 ; 4.64]	2.41 (1.07) [1.01 ; 5.77]	0.79 [0.23 ; 2.74] p=0.7079 [1]
>=75 years	0	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	9.4 (6)	12.5 (6)	8.79 (4.77) [2.96 ; 26.13]	11.27 (6.37) [3.63 ; 35.00]	0.78 [0.16 ; 3.74] p=0.7518 [1]
Rest of the World	0.5 (2)	0.7 (2)	0.51 (0.36) [0.13 ; 2.04]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	0.74 [0.10 ; 5.28] p=0.7608 [2]
Interaction p-value					p=0.9905

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.
Table page 59 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Lung Infection					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	0.9 (4)	1.83 (0.58) [0.99 ; 3.42]	0.90 (0.45) [0.34 ; 2.42]	2.03 [0.63 ; 6.49] p=0.2327 [2]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	1.2 (4)	1.93 (0.68) [0.96 ; 3.86]	1.15 (0.58) [0.43 ; 3.09]	1.67 [0.50 ; 5.57] p=0.4035 [2]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.5 (6)	1.0 (3)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	1.47 [0.37 ; 5.93] p=0.5832 [2]
Interaction p-value					p=0.8958

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:51

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 Low Disease Volume population.
Table page 60 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Psychiatric Disorders					
Low Disease Volume Population	105.2 (573)	86.7 (383)	106.71 (19.91) [73.95 ; 153.98]	87.07 (16.40) [60.12 ; 126.09]	1.23 [0.73 ; 2.06] p=0.4433 [1]
Age Groups					
<75 years	108.5 (450)	92.7 (321)	114.64 (24.12) [75.77 ; 173.45]	93.95 (19.68) [62.21 ; 141.88]	1.22 [0.68 ; 2.19] p=0.5032 [1]
>=75 years	94.7 (123)	64.8 (62)	83.01 (33.37) [37.37 ; 184.36]	65.06 (27.99) [27.70 ; 152.79]	1.28 [0.40 ; 4.11] p=0.6801 [1]
Interaction p-value					p=0.9315
Geographic Regions					
North America	292.2 (251)	212.7 (219)	265.72 (93.00) [132.50 ; 532.91]	213.50 (64.08) [117.55 ; 387.77]	1.24 [0.50 ; 3.11] p=0.6363 [1]
European Union	87.6 (56)	94.1 (45)	118.57 (61.92) [41.58 ; 338.11]	80.37 (42.45) [27.85 ; 231.93]	1.48 [0.33 ; 6.56] p=0.6031 [1]
Rest of the World	67.4 (266)	40.9 (119)	63.61 (14.09) [41.13 ; 98.38]	39.00 (9.47) [24.17 ; 62.92]	1.63 [0.85 ; 3.12] p=0.1377 [1]
Interaction p-value					p=0.9039

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Insomnia					
Low Disease Volume Population	36.5 (199)	29.9 (132)	35.93 (9.43) [21.44 ; 60.20]	29.51 (7.81) [17.54 ; 49.65]	1.22 [0.58 ; 2.53] p=0.5980 [1]
Age Groups					
<75 years	37.1 (154)	28.3 (98)	37.75 (11.39) [20.85 ; 68.37]	29.33 (8.85) [16.20 ; 53.10]	1.29 [0.56 ; 2.98] p=0.5547 [1]
>=75 years	34.6 (45)	35.5 (34)	30.63 (16.32) [10.64 ; 88.19]	30.04 (16.61) [10.03 ; 90.02]	1.02 [0.22 ; 4.68] p=0.9800 [1]
Interaction p-value					p=0.7860
Geographic Regions					
North America	76.8 (66)	79.7 (82)	70.05 (40.47) [22.21 ; 220.92]	78.73 (37.80) [30.31 ; 204.50]	0.89 [0.20 ; 3.96] p=0.8768 [1]
European Union	57.9 (37)	2.1 (1)	57.81 (9.50) [41.57 ; 80.41]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	27.66 [3.62 ; 211.36] p=0.0019 [2]
Rest of the World	24.3 (96)	16.8 (49)	23.66 (6.93) [13.28 ; 42.13]	15.01 (4.91) [7.88 ; 28.57]	1.58 [0.66 ; 3.74] p=0.3009 [1]
Interaction p-value					p=0.0022

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 62 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Depression					
Low Disease Volume Population	15.6 (85)	26.0 (115)	17.42 (6.57) [8.30 ; 36.58]	25.98 (9.51) [12.65 ; 53.35]	0.67 [0.24 ; 1.88] p=0.4476 [1]
Age Groups					
<75 years	16.1 (67)	25.7 (89)	19.26 (8.63) [7.97 ; 46.54]	25.65 (11.04) [10.99 ; 59.85]	0.75 [0.22 ; 2.55] p=0.6451 [1]
>=75 years	13.9 (18)	27.2 (26)	12.60 (8.58) [3.26 ; 48.70]	26.91 (18.44) [6.90 ; 104.89]	0.47 [0.07 ; 3.19] p=0.4345 [1]
Interaction p-value					p=0.6961
Geographic Regions					
North America	58.2 (50)	65.1 (67)	54.99 (30.16) [18.48 ; 163.63]	64.21 (29.97) [25.39 ; 162.40]	0.86 [0.20 ; 3.58] p=0.8300 [1]
European Union	1.6 (1)	52.3 (25)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	52.25 (10.45) [34.98 ; 78.06]	0.03 [0.00 ; 0.23] p=0.0011 [2]
Rest of the World	8.6 (34)	7.9 (23)	8.98 (4.43) [3.39 ; 23.74]	8.03 (4.23) [2.84 ; 22.66]	1.12 [0.27 ; 4.64] p=0.8773 [1]
Interaction p-value					p=0.0032

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 63 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Anxiety					
Low Disease Volume Population	14.9 (81)	10.6 (47)	16.60 (7.34) [6.96 ; 39.60]	11.56 (5.25) [4.73 ; 28.21]	1.44 [0.41 ; 4.99] p=0.5679 [1]
Age Groups					
<75 years	12.8 (53)	13.0 (45)	15.49 (8.20) [5.46 ; 43.92]	12.68 (6.55) [4.59 ; 35.04]	1.22 [0.28 ; 5.24] p=0.7874 [1]
>=75 years	21.6 (28)	2.1 (2)	19.95 (14.96) [4.50 ; 88.40]	5.65 (6.54) [0.57 ; 56.26]	3.53 [0.23 ; 54.97] p=0.3637 [1]
Interaction p-value					p=0.5741
Geographic Regions					
North America	65.2 (56)	33.0 (34)	50.79 (35.98) [12.42 ; 207.76]	34.92 (22.03) [9.96 ; 122.40]	1.45 [0.22 ; 9.59] p=0.6940 [1]
European Union	25.0 (16)	2.1 (1)	25.00 (6.25) [15.14 ; 41.29]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	11.96 [1.51 ; 94.63] p=0.0196 [2]
Rest of the World	2.3 (9)	4.1 (12)	2.59 (1.54) [0.80 ; 8.36]	4.18 (2.47) [1.31 ; 13.38]	0.62 [0.12 ; 3.23] p=0.5676 [1]
Interaction p-value					p=0.0056

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 64 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Libido Decreased					
Low Disease Volume Population	17.4 (95)	6.8 (30)	13.95 (7.41) [4.91 ; 39.62]	6.90 (3.87) [2.29 ; 20.78]	2.02 [0.44 ; 9.24] p=0.3621 [1]
Age Groups					
<75 years	21.0 (87)	8.7 (30)	16.60 (9.51) [5.38 ; 51.25]	9.06 (5.42) [2.79 ; 29.42]	1.83 [0.36 ; 9.35] p=0.4654 [1]
>=75 years	6.2 (8)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	33.8 (29)	8.7 (9)	28.59 (30.66) [3.39 ; 241.19]	7.78 (7.75) [1.07 ; 56.39]	3.68 [0.20 ; 67.55] p=0.3765 [1]
European Union	1.6 (1)	10.5 (5)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	10.45 (4.67) [4.26 ; 25.64]	0.15 [0.02 ; 1.35] p=0.0887 [2]
Rest of the World	16.5 (65)	5.5 (16)	12.55 (8.43) [3.35 ; 47.08]	5.92 (4.36) [1.39 ; 25.26]	2.12 [0.30 ; 15.07] p=0.4519 [1]
Interaction p-value					p=0.0200

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 65 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Investigations					
Low Disease Volume Population	55.3 (301)	55.7 (246)	61.98 (11.55) [42.98 ; 89.39]	64.96 (12.30) [44.76 ; 94.27]	0.95 [0.57 ; 1.61] p=0.8599 [1]
Age Groups					
<75 years	52.3 (217)	55.5 (192)	61.35 (13.60) [39.66 ; 94.90]	65.26 (14.55) [42.08 ; 101.21]	0.94 [0.51 ; 1.74] p=0.8444 [1]
>=75 years	64.7 (84)	56.4 (54)	64.31 (21.97) [32.64 ; 126.68]	64.29 (23.08) [31.53 ; 131.09]	1.00 [0.37 ; 2.67] p=0.9996 [1]
Interaction p-value					p=0.9246
Geographic Regions					
North America	31.4 (27)	87.4 (90)	32.96 (13.45) [14.64 ; 74.20]	109.84 (35.54) [57.73 ; 209.00]	0.30 [0.11 ; 0.85] p=0.0232 [1]
European Union	226.7 (145)	73.2 (35)	209.42 (88.25) [89.90 ; 487.84]	63.57 (31.27) [23.69 ; 170.60]	3.29 [0.90 ; 12.08] p=0.0713 [1]
Rest of the World	32.7 (129)	41.6 (121)	37.03 (8.39) [23.70 ; 57.86]	47.10 (10.95) [29.80 ; 74.45]	0.79 [0.42 ; 1.49] p=0.4590 [1]
Interaction p-value					p=0.0195

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 66 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Weight Increased					
Low Disease Volume Population	13.2 (72)	13.6 (60)	13.36 (4.85) [6.55 ; 27.28]	14.30 (5.27) [6.93 ; 29.50]	0.93 [0.34 ; 2.58] p=0.8958 [1]
Age Groups					
<75 years	13.0 (54)	16.2 (56)	13.90 (5.84) [6.08 ; 31.75]	17.61 (7.37) [7.73 ; 40.12]	0.79 [0.25 ; 2.53] p=0.6898 [1]
>=75 years	13.9 (18)	4.2 (4)	11.89 (7.66) [3.31 ; 42.74]	4.01 (3.19) [0.82 ; 19.48]	2.97 [0.39 ; 22.66] p=0.2908 [1]
Interaction p-value					p=0.2916
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	28.2 (29)	15.39 (11.61) [3.44 ; 68.94]	32.51 (20.26) [9.42 ; 112.21]	0.47 [0.07 ; 3.31] p=0.4468 [1]
European Union	32.8 (21)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	9.4 (37)	10.6 (31)	9.10 (4.01) [3.82 ; 21.69]	9.87 (4.60) [3.94 ; 24.73]	0.92 [0.26 ; 3.26] p=0.8997 [1]
Interaction p-value					p=0.5833

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 67 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Cholesterol Increased					
Low Disease Volume Population	8.8 (48)	10.2 (45)	7.78 (3.50) [3.21 ; 18.84]	11.31 (5.10) [4.67 ; 27.43]	0.69 [0.20 ; 2.40] p=0.5565 [1]
Age Groups					
<75 years	8.7 (36)	7.5 (26)	7.82 (3.63) [3.13 ; 19.49]	8.27 (3.91) [3.27 ; 20.96]	0.94 [0.26 ; 3.48] p=0.9315 [1]
>=75 years	9.2 (12)	19.9 (19)	7.62 (9.31) [0.67 ; 86.07]	21.09 (25.88) [1.85 ; 240.99]	0.36 [0.01 ; 11.23] p=0.5580 [1]
Interaction p-value					p=0.5164
Geographic Regions					
North America	0	29.1 (30)	--	--	Model not estimable
European Union	37.5 (24)	14.6 (7)	34.52 (29.59) [6.18 ; 192.77]	23.04 (22.58) [3.22 ; 164.70]	1.50 [0.11 ; 20.45] p=0.7574 [1]
Rest of the World	6.1 (24)	2.7 (8)	4.64 (2.27) [1.77 ; 12.17]	3.14 (1.85) [0.98 ; 10.03]	1.48 [0.33 ; 6.70] p=0.6106 [1]
Interaction p-value					p=0.9958

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.

Table page 68 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Alanine Aminotransferase Increased					
Low Disease Volume Population	1.3 (7)	5.9 (26)	1.36 (0.64) [0.54 ; 3.41]	7.06 (2.50) [3.52 ; 14.17]	0.19 [0.06 ; 0.61] p=0.0051 [1]
Age Groups					
<75 years	1.7 (7)	6.4 (22)	1.82 (0.90) [0.69 ; 4.82]	8.00 (3.28) [3.57 ; 17.94]	0.23 [0.06 ; 0.80] p=0.0213 [1]
>=75 years	0	4.2 (4)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	4.9 (5)	4.95 (4.72) [0.74 ; 32.90]	7.54 (6.56) [1.34 ; 42.52]	0.66 [0.05 ; 8.54] p=0.7453 [1]
European Union	3.1 (2)	4.2 (2)	3.59 (4.35) [0.32 ; 40.70]	3.41 (4.34) [0.26 ; 44.02]	1.05 [0.03 ; 35.98] p=0.9759 [1]
Rest of the World	0.3 (1)	6.5 (19)	0.25 (0.25) [0.04 ; 1.81]	6.52 (1.50) [4.15 ; 10.24]	0.04 [0.01 ; 0.29] p=0.0017 [2]
Interaction p-value					p=0.0278

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:52

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 Low Disease Volume population.
Table page 69 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Creatinine Increased					
Low Disease Volume Population	6.8 (37)	5.9 (26)	9.33 (4.65) [3.50 ; 24.86]	6.48 (3.26) [2.41 ; 17.41]	1.44 [0.36 ; 5.79] p=0.6074 [1]
Age Groups					
<75 years	4.6 (19)	5.8 (20)	7.60 (5.37) [1.89 ; 30.49]	6.90 (4.62) [1.85 ; 25.77]	1.10 [0.16 ; 7.46] p=0.9216 [1]
>=75 years	13.9 (18)	6.3 (6)	15.10 (9.87) [4.13 ; 55.24]	5.69 (4.27) [1.28 ; 25.26]	2.65 [0.37 ; 19.11] p=0.3295 [1]
Interaction p-value					p=0.5420
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	42.2 (27)	18.8 (9)	46.37 (42.89) [7.25 ; 296.69]	12.80 (13.51) [1.54 ; 106.50]	3.62 [0.22 ; 60.53] p=0.3631 [1]
Rest of the World	2.3 (9)	5.5 (16)	2.83 (1.70) [0.87 ; 9.23]	7.41 (4.03) [2.54 ; 21.62]	0.38 [0.08 ; 1.87] p=0.2343 [1]
Interaction p-value					p=0.0125

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.
Table page 70 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Weight Decreased					
Low Disease Volume Population	2.0 (11)	2.7 (12)	2.09 (0.92) [0.88 ; 4.97]	2.84 (1.24) [1.20 ; 6.72]	0.74 [0.22 ; 2.50] p=0.6233 [1]
Age Groups					
<75 years	1.2 (5)	2.0 (7)	1.22 (0.82) [0.32 ; 4.58]	1.97 (1.26) [0.56 ; 6.91]	0.62 [0.10 ; 3.83] p=0.6040 [1]
>=75 years	4.6 (6)	5.2 (5)	4.76 (2.63) [1.59 ; 14.26]	5.62 (3.33) [1.74 ; 18.21]	0.85 [0.17 ; 4.22] p=0.8367 [1]
Interaction p-value					p=0.8101
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	3.9 (4)	2.20 (2.59) [0.21 ; 22.89]	4.08 (3.85) [0.63 ; 26.54]	0.54 [0.03 ; 10.79] p=0.6818 [1]
European Union	4.7 (3)	10.5 (5)	4.73 (4.98) [0.57 ; 39.08]	8.02 (8.25) [1.02 ; 63.20]	0.59 [0.03 ; 11.28] p=0.7208 [1]
Rest of the World	1.5 (6)	1.0 (3)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	1.47 [0.37 ; 5.93] p=0.5832 [2]
Interaction p-value					p=0.4789

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.
Table page 71 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Aspartate Aminotransferase Increased					
Low Disease Volume Population	0	5.2 (23)	--	--	Model not estimable
Age Groups					
<75 years	0	5.8 (20)	--	--	Model not estimable
>=75 years	0	3.1 (3)	--	--	Model not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	12.5 (6)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0	5.5 (16)	--	--	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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.

Table page 72 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood Alkaline Phosphatase Increased					
Low Disease Volume Population	2.2 (12)	1.4 (6)	2.72 (1.59) [0.86 ; 8.61]	1.90 (1.31) [0.49 ; 7.40]	1.43 [0.25 ; 8.23] p=0.6861 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	1.7 (6)	2.52 (1.80) [0.62 ; 10.26]	2.71 (2.09) [0.59 ; 12.33]	0.93 [0.13 ; 6.88] p=0.9427 [1]
>=75 years	3.1 (4)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.9 (2)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	0.60 [0.05 ; 6.84] p=0.6770 [2]
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.0 (8)	1.4 (4)	2.46 (1.72) [0.62 ; 9.74]	1.32 (1.00) [0.30 ; 5.85]	1.87 [0.24 ; 14.32] p=0.5456 [1]
Interaction p-value					p=0.5113

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.

Table page 73 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gamma-Glutamyltransferase Increased					
Low Disease Volume Population	1.7 (9)	3.4 (15)	1.97 (1.21) [0.59 ; 6.59]	3.49 (1.98) [1.14 ; 10.65]	0.56 [0.11 ; 2.92] p=0.4938 [1]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	4.0 (14)	2.65 (1.73) [0.73 ; 9.58]	4.18 (2.55) [1.26 ; 13.88]	0.63 [0.11 ; 3.68] p=0.6099 [1]
>=75 years	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	6.8 (7)	5.97 (7.51) [0.49 ; 72.92]	8.60 (8.46) [1.22 ; 60.73]	0.69 [0.03 ; 16.59] p=0.8192 [1]
European Union	1.6 (1)	10.5 (5)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	10.45 (4.67) [4.26 ; 25.64]	0.15 [0.02 ; 1.35] p=0.0887 [2]
Rest of the World	1.3 (5)	1.0 (3)	1.23 (0.86) [0.31 ; 4.91]	1.08 (0.88) [0.21 ; 5.41]	1.14 [0.14 ; 9.59] p=0.9022 [1]
Interaction p-value					p=0.2711

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.
Table page 74 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neutrophil Count Decreased					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	0.9 (4)	2.27 (1.09) [0.89 ; 5.81]	0.96 (0.62) [0.27 ; 3.42]	2.37 [0.49 ; 11.49] p=0.2847 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	1.2 (4)	2.70 (1.40) [0.98 ; 7.49]	1.25 (0.84) [0.33 ; 4.71]	2.16 [0.41 ; 11.46] p=0.3665 [1]
>=75 years	0.8 (1)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	0	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.0 (12)	1.4 (4)	2.78 (1.41) [1.03 ; 7.53]	1.50 (1.02) [0.39 ; 5.74]	1.85 [0.35 ; 9.82] p=0.4703 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.

Table page 75 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders					
Low Disease Volume Population	42.6 (232)	36.2 (160)	50.00 (9.19) [34.84 ; 71.75]	36.88 (7.04) [25.35 ; 53.66]	1.36 [0.81 ; 2.28] p=0.2512 [1]
Age Groups					
<75 years	43.4 (180)	37.0 (128)	51.75 (10.94) [34.14 ; 78.46]	36.52 (7.95) [23.79 ; 56.05]	1.42 [0.78 ; 2.58] p=0.2515 [1]
>=75 years	40.0 (52)	33.4 (32)	44.42 (16.46) [21.29 ; 92.67]	38.00 (14.99) [17.37 ; 83.14]	1.17 [0.40 ; 3.42] p=0.7733 [1]
Interaction p-value					p=0.7592
Geographic Regions					
North America	117.6 (101)	68.0 (70)	125.15 (41.31) [64.92 ; 241.26]	67.15 (20.04) [37.10 ; 121.54]	1.86 [0.77 ; 4.51] p=0.1654 [1]
European Union	68.8 (44)	37.6 (18)	76.73 (33.85) [31.66 ; 185.95]	40.03 (20.42) [14.38 ; 111.40]	1.92 [0.50 ; 7.42] p=0.3391 [1]
Rest of the World	22.0 (87)	24.7 (72)	24.92 (5.91) [15.62 ; 39.75]	24.52 (6.12) [14.99 ; 40.09]	1.02 [0.52 ; 2.00] p=0.9623 [1]
Interaction p-value					p=0.4810

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:53

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 Low Disease Volume population.
Table page 76 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dry Skin					
Low Disease Volume Population	8.8 (48)	8.6 (38)	10.11 (4.21) [4.46 ; 22.92]	8.90 (3.77) [3.87 ; 20.48]	1.14 [0.35 ; 3.65] p=0.8307 [1]
Age Groups					
<75 years	7.7 (32)	7.8 (27)	9.90 (5.18) [3.54 ; 27.72]	6.99 (3.67) [2.49 ; 19.64]	1.42 [0.33 ; 6.09] p=0.6391 [1]
>=75 years	12.3 (16)	11.5 (11)	11.07 (7.43) [2.92 ; 41.95]	15.07 (10.62) [3.72 ; 61.03]	0.73 [0.11 ; 5.07] p=0.7521 [1]
Interaction p-value					p=0.6208
Geographic Regions					
North America	29.1 (25)	16.5 (17)	32.58 (24.31) [7.39 ; 143.62]	11.36 (7.42) [3.10 ; 41.61]	2.87 [0.40 ; 20.62] p=0.2911 [1]
European Union	12.5 (8)	12.5 (6)	9.91 (12.45) [0.80 ; 123.36]	20.89 (28.17) [1.40 ; 312.60]	0.47 [0.01 ; 19.16] p=0.6874 [1]
Rest of the World	3.8 (15)	5.2 (15)	4.45 (2.30) [1.61 ; 12.31]	5.86 (3.16) [2.03 ; 16.94]	0.76 [0.17 ; 3.30] p=0.7118 [1]
Interaction p-value					p=0.5261

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 77 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Alopecia					
Low Disease Volume Population	8.3 (45)	4.5 (20)	8.70 (3.79) [3.69 ; 20.48]	5.34 (2.59) [2.06 ; 13.88]	1.63 [0.45 ; 5.87] p=0.4556 [1]
Age Groups					
<75 years	9.4 (39)	5.8 (20)	10.25 (4.79) [4.09 ; 25.70]	7.07 (3.61) [2.59 ; 19.30]	1.45 [0.37 ; 5.65] p=0.5920 [1]
>=75 years	4.6 (6)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	40.8 (35)	2.9 (3)	39.65 (20.58) [14.13 ; 111.28]	3.41 (2.51) [0.79 ; 14.76]	11.62 [1.93 ; 69.78] p=0.0079 [1]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.5 (10)	5.8 (17)	2.47 (1.48) [0.76 ; 8.04]	6.89 (4.12) [2.12 ; 22.36]	0.36 [0.07 ; 1.90] p=0.2273 [1]
Interaction p-value					p=0.0143

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 78 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Rash Maculo-Papular					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	3.2 (14)	3.87 (1.64) [1.68 ; 8.92]	3.04 (1.42) [1.22 ; 7.60]	1.27 [0.37 ; 4.40] p=0.7009 [1]
Age Groups					
<75 years	4.1 (17)	3.8 (13)	4.11 (2.18) [1.44 ; 11.69]	3.22 (1.78) [1.09 ; 9.56]	1.28 [0.28 ; 5.76] p=0.7512 [1]
>=75 years	3.1 (4)	1.0 (1)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.95 [0.32 ; 27.11] p=0.3360 [2]
Interaction p-value					p=0.3991
Geographic Regions					
North America	9.3 (8)	1.9 (2)	9.31 (3.29) [4.61 ; 18.80]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	4.79 [1.00 ; 23.09] p=0.0506 [2]
European Union	3.1 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.8 (11)	4.1 (12)	2.77 (1.37) [1.04 ; 7.34]	3.66 (1.85) [1.35 ; 9.89]	0.76 [0.19 ; 3.05] p=0.6945 [1]
Interaction p-value					p=0.0291

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.

Table page 79 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Pruritus					
Low Disease Volume Population	2.9 (16)	2.5 (11)	4.39 (2.73) [1.29 ; 14.90]	3.39 (2.17) [0.96 ; 11.91]	1.30 [0.22 ; 7.46] p=0.7715 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	1.7 (6)	4.73 (3.44) [1.13 ; 19.82]	3.03 (2.35) [0.66 ; 13.93]	1.56 [0.19 ; 12.56] p=0.6743 [1]
>=75 years	3.1 (4)	5.2 (5)	3.51 (4.07) [0.35 ; 35.12]	4.39 (5.06) [0.44 ; 43.28]	0.80 [0.03 ; 20.58] p=0.8918 [1]
Interaction p-value					p=0.7393
Geographic Regions					
North America	10.5 (9)	9.7 (10)	18.34 (17.13) [2.86 ; 117.44]	13.33 (10.57) [2.75 ; 64.52]	1.38 [0.12 ; 15.69] p=0.7953 [1]
European Union	0	2.1 (1)	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.8 (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; 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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hyperhidrosis					
Low Disease Volume Population	2.8 (15)	0.7 (3)	2.75 (0.71) [1.66 ; 4.57]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	4.06 [1.17 ; 14.06] p=0.0274 [2]
Age Groups					
<75 years	3.1 (13)	0.9 (3)	3.13 (0.87) [1.81 ; 5.40]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	3.62 [1.03 ; 12.75] p=0.0456 [2]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.0 (6)	1.0 (1)	6.98 (2.85) [3.10 ; 15.72]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	7.19 [0.84 ; 61.59] p=0.0713 [2]
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.0 (4)	0.7 (2)	1.01 (0.51) [0.38 ; 2.71]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.47 [0.27 ; 8.12] p=0.6541 [2]
Interaction p-value					p=0.2532

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 81 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders					
Low Disease Volume Population	61.3 (334)	31.2 (138)	64.70 (11.79) [45.21 ; 92.58]	29.15 (5.73) [19.80 ; 42.90]	2.22 [1.31 ; 3.76] p=0.0031 [1]
Age Groups					
<75 years	57.6 (239)	26.6 (92)	62.16 (13.17) [40.98 ; 94.30]	24.42 (5.60) [15.56 ; 38.34]	2.55 [1.38 ; 4.70] p=0.0030 [1]
>=75 years	73.1 (95)	48.1 (46)	72.27 (25.40) [35.97 ; 145.20]	44.59 (16.90) [21.02 ; 94.63]	1.62 [0.58 ; 4.52] p=0.3527 [1]
Interaction p-value					p=0.4612
Geographic Regions					
North America	178.1 (153)	83.5 (86)	162.76 (56.81) [81.31 ; 325.77]	67.28 (21.07) [36.09 ; 125.40]	2.42 [0.95 ; 6.15] p=0.0630 [1]
European Union	178.2 (114)	27.2 (13)	153.30 (42.78) [87.57 ; 268.36]	29.51 (11.95) [13.10 ; 66.52]	5.19 [1.94 ; 13.94] p=0.0015 [1]
Rest of the World	17.0 (67)	13.4 (39)	20.42 (4.75) [12.91 ; 32.29]	13.72 (3.60) [8.18 ; 23.01]	1.49 [0.75 ; 2.97] p=0.2583 [1]
Interaction p-value					p=0.2015

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 82 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Dyspnoea					
Low Disease Volume Population	29.2 (159)	16.1 (71)	29.32 (8.50) [16.59 ; 51.83]	14.10 (4.36) [7.68 ; 25.91]	2.08 [0.90 ; 4.78] p=0.0850 [1]
Age Groups					
<75 years	26.8 (111)	15.0 (52)	26.18 (9.43) [12.89 ; 53.17]	12.12 (4.58) [5.76 ; 25.52]	2.16 [0.77 ; 6.03] p=0.1413 [1]
>=75 years	37.0 (48)	19.9 (19)	38.79 (18.65) [14.94 ; 100.73]	20.39 (10.85) [7.10 ; 58.62]	1.90 [0.46 ; 7.89] p=0.3721 [1]
Interaction p-value					p=0.8927
Geographic Regions					
North America	116.4 (100)	54.4 (56)	97.44 (45.98) [38.13 ; 249.02]	40.75 (17.15) [17.65 ; 94.10]	2.39 [0.68 ; 8.41] p=0.1716 [1]
European Union	45.3 (29)	6.3 (3)	36.38 (23.44) [9.98 ; 132.56]	7.60 (6.80) [1.26 ; 45.78]	4.79 [0.52 ; 43.81] p=0.1618 [1]
Rest of the World	7.6 (30)	4.1 (12)	9.59 (3.54) [4.64 ; 19.82]	4.41 (1.99) [1.81 ; 10.74]	2.17 [0.69 ; 6.85] p=0.1841 [1]
Interaction p-value					p=0.7993

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 83 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cough					
Low Disease Volume Population	10.5 (57)	6.3 (28)	12.61 (3.76) [7.02 ; 22.68]	6.29 (2.10) [3.27 ; 12.12]	2.00 [0.83 ; 4.83] p=0.1210 [1]
Age Groups					
<75 years	7.7 (32)	3.2 (11)	10.33 (3.59) [5.21 ; 20.48]	3.45 (1.48) [1.48 ; 8.03]	2.99 [1.01 ; 8.86] p=0.0476 [1]
>=75 years	19.2 (25)	17.8 (17)	18.52 (9.58) [6.64 ; 51.70]	14.63 (8.07) [4.89 ; 43.75]	1.27 [0.28 ; 5.68] p=0.7559 [1]
Interaction p-value					p=0.3636
Geographic Regions					
North America	33.8 (29)	15.5 (16)	38.44 (24.16) [11.01 ; 134.15]	14.64 (8.52) [4.60 ; 46.59]	2.63 [0.48 ; 14.43] p=0.2629 [1]
European Union	20.3 (13)	4.2 (2)	19.68 (8.53) [8.25 ; 46.95]	3.81 (3.05) [0.76 ; 19.01]	5.17 [0.83 ; 32.17] p=0.0771 [1]
Rest of the World	3.8 (15)	3.4 (10)	3.80 (0.98) [2.28 ; 6.31]	3.43 (1.09) [1.84 ; 6.40]	1.11 [0.50 ; 2.47] p=0.8052 [2]
Interaction p-value					p=0.1780

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:54

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 Low Disease Volume population.
Table page 84 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Reproductive System And Breast Disorders					
Low Disease Volume Population	65.0 (354)	56.6 (250)	64.03 (13.16) [42.74 ; 95.92]	57.55 (12.09) [38.08 ; 86.98]	1.11 [0.62 ; 1.98] p=0.7168 [1]
Age Groups					
<75 years	68.7 (285)	59.8 (207)	69.61 (15.99) [44.30 ; 109.39]	63.12 (14.74) [39.86 ; 99.93]	1.10 [0.58 ; 2.10] p=0.7651 [1]
>=75 years	53.1 (69)	44.9 (43)	47.16 (21.61) [18.99 ; 117.10]	40.08 (19.12) [15.55 ; 103.30]	1.18 [0.32 ; 4.37] p=0.8063 [1]
Interaction p-value					p=0.9256
Geographic Regions					
North America	193.3 (166)	132.1 (136)	170.43 (62.68) [82.03 ; 354.10]	132.19 (42.02) [70.26 ; 248.72]	1.29 [0.49 ; 3.39] p=0.6025 [1]
European Union	46.9 (30)	39.7 (19)	53.52 (35.06) [14.38 ; 199.23]	46.25 (33.14) [10.98 ; 194.76]	1.16 [0.17 ; 8.12] p=0.8809 [1]
Rest of the World	40.0 (158)	32.6 (95)	38.55 (9.56) [23.66 ; 62.82]	30.37 (8.18) [17.87 ; 51.62]	1.27 [0.62 ; 2.61] p=0.5152 [1]
Interaction p-value					p=0.9937

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gynaecomastia					
Low Disease Volume Population	18.9 (103)	10.0 (44)	18.13 (5.75) [9.72 ; 33.83]	10.31 (3.58) [5.21 ; 20.40]	1.76 [0.70 ; 4.44] p=0.2304 [1]
Age Groups					
<75 years	20.0 (83)	11.0 (38)	20.00 (6.69) [10.36 ; 38.63]	11.04 (4.03) [5.39 ; 22.63]	1.81 [0.68 ; 4.80] p=0.2306 [1]
>=75 years	15.4 (20)	6.3 (6)	12.34 (11.90) [1.82 ; 83.69]	8.16 (8.60) [1.01 ; 66.03]	1.51 [0.09 ; 25.76] p=0.7728 [1]
Interaction p-value					p=0.9330
Geographic Regions					
North America	41.9 (36)	3.9 (4)	37.19 (27.85) [8.39 ; 164.87]	7.17 (5.95) [1.38 ; 37.30]	5.18 [0.56 ; 47.92] p=0.1449 [1]
European Union	12.5 (8)	10.5 (5)	13.66 (10.79) [2.80 ; 66.64]	8.59 (7.63) [1.44 ; 51.10]	1.59 [0.15 ; 17.28] p=0.6980 [1]
Rest of the World	14.9 (59)	12.0 (35)	14.00 (5.33) [6.61 ; 29.64]	11.75 (4.91) [5.16 ; 26.77]	1.19 [0.39 ; 3.63] p=0.7572 [1]
Interaction p-value					p=0.4608

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.
Table page 86 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Erectile Dysfunction					
Low Disease Volume Population	29.7 (162)	29.6 (131)	28.34 (11.79) [12.51 ; 64.19]	27.47 (11.53) [12.04 ; 62.67]	1.03 [0.32 ; 3.30] p=0.9580 [1]
Age Groups					
<75 years	32.5 (135)	30.0 (104)	31.74 (14.61) [12.83 ; 78.52]	29.62 (13.71) [11.91 ; 73.66]	1.07 [0.30 ; 3.87] p=0.9160 [1]
>=75 years	20.8 (27)	28.2 (27)	18.07 (17.57) [2.62 ; 124.46]	20.68 (20.46) [2.90 ; 147.40]	0.87 [0.06 ; 13.71] p=0.9227 [1]
Interaction p-value					p=0.8807
Geographic Regions					
North America	116.4 (100)	88.4 (91)	102.28 (55.14) [35.01 ; 298.78]	81.25 (37.47) [32.48 ; 203.27]	1.26 [0.31 ; 5.16] p=0.7465 [1]
European Union	20.3 (13)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	12.4 (49)	13.7 (40)	11.84 (7.56) [3.37 ; 41.62]	11.43 (7.66) [3.06 ; 42.75]	1.04 [0.17 ; 6.41] p=0.9696 [1]
Interaction p-value					p=0.8620

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.
Table page 87 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Testicular Pain					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	0.7 (3)	3.85 (0.84) [2.51 ; 5.92]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	5.68 [1.69 ; 19.11] p=0.0051 [2]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	0.6 (2)	2.17 (0.72) [1.12 ; 4.18]	0.58 (0.41) [0.14 ; 2.32]	3.76 [0.81 ; 17.49] p=0.0916 [2]
>=75 years	9.2 (12)	1.0 (1)	9.23 (2.67) [5.21 ; 16.38]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	8.84 [1.12 ; 69.79] p=0.0388 [2]
Interaction p-value					p=0.5109
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	1.0 (1)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	2.40 [0.21 ; 27.37] p=0.4772 [2]
European Union	3.1 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.3 (17)	0.7 (2)	4.30 (1.04) [2.67 ; 6.94]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	6.27 [1.44 ; 27.31] p=0.0147 [2]
Interaction p-value					p=0.5035

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.

Table page 88 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Metabolism And Nutrition Disorders					
Low Disease Volume Population	31.2 (170)	23.8 (105)	34.75 (7.16) [23.18 ; 52.10]	25.50 (5.46) [16.74 ; 38.84]	1.36 [0.76 ; 2.44] p=0.2975 [1]
Age Groups					
<75 years	30.4 (126)	21.1 (73)	32.81 (7.59) [20.81 ; 51.71]	24.28 (5.93) [15.02 ; 39.24]	1.35 [0.70 ; 2.62] p=0.3708 [1]
>=75 years	33.9 (44)	33.4 (32)	40.78 (18.00) [16.98 ; 97.92]	28.48 (12.74) [11.72 ; 69.22]	1.43 [0.41 ; 4.99] p=0.5696 [1]
Interaction p-value					p=0.9565
Geographic Regions					
North America	60.5 (52)	43.7 (45)	65.84 (26.02) [30.01 ; 144.46]	47.66 (16.82) [23.63 ; 96.13]	1.38 [0.48 ; 3.96] p=0.5433 [1]
European Union	81.3 (52)	60.7 (29)	59.89 (31.83) [20.61 ; 174.00]	42.06 (24.73) [12.93 ; 136.84]	1.42 [0.29 ; 6.97] p=0.6572 [1]
Rest of the World	16.7 (66)	10.6 (31)	19.79 (4.91) [12.15 ; 32.25]	12.89 (3.67) [7.36 ; 22.56]	1.54 [0.73 ; 3.22] p=0.2545 [1]
Interaction p-value					p=0.9854

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.
Table page 89 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Decreased Appetite					
Low Disease Volume Population	11.4 (62)	5.4 (24)	13.54 (4.82) [6.73 ; 27.27]	8.16 (3.33) [3.66 ; 18.20]	1.66 [0.57 ; 4.80] p=0.3487 [1]
Age Groups					
<75 years	8.4 (35)	3.8 (13)	9.65 (4.76) [3.65 ; 25.48]	8.48 (4.78) [2.80 ; 25.69]	1.14 [0.26 ; 4.95] p=0.8634 [1]
>=75 years	20.8 (27)	11.5 (11)	25.19 (12.54) [9.38 ; 67.65]	9.82 (5.46) [3.26 ; 29.58]	2.56 [0.58 ; 11.28] p=0.2102 [1]
Interaction p-value					p=0.5064
Geographic Regions					
North America	45.4 (39)	17.5 (18)	46.40 (25.13) [15.81 ; 136.18]	23.15 (12.22) [8.11 ; 66.10]	2.00 [0.45 ; 9.00] p=0.3602 [1]
European Union	6.3 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.8 (19)	2.1 (6)	6.01 (2.85) [2.36 ; 15.29]	3.36 (2.09) [0.99 ; 11.45]	1.79 [0.39 ; 8.17] p=0.4536 [1]
Interaction p-value					p=0.9911

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.
Table page 90 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hyperglycaemia					
Low Disease Volume Population	3.3 (18)	5.0 (22)	3.39 (1.95) [1.10 ; 10.49]	5.11 (2.89) [1.68 ; 15.55]	0.66 [0.14 ; 3.24] p=0.6113 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	2.3 (8)	2.97 (2.04) [0.77 ; 11.50]	2.69 (1.94) [0.65 ; 11.12]	1.10 [0.16 ; 7.84] p=0.9211 [1]
>=75 years	4.6 (6)	14.6 (14)	4.69 (4.49) [0.70 ; 31.42]	12.54 (11.47) [2.04 ; 76.98]	0.37 [0.03 ; 5.18] p=0.4590 [1]
Interaction p-value					p=0.5375
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	14.6 (15)	4.25 (5.14) [0.38 ; 46.96]	12.38 (11.85) [1.85 ; 83.04]	0.34 [0.02 ; 7.35] p=0.4898 [1]
European Union	9.4 (6)	2.1 (1)	9.38 (3.83) [4.13 ; 21.27]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	4.49 [0.51 ; 39.18] p=0.1706 [2]
Rest of the World	2.0 (8)	2.1 (6)	2.10 (1.68) [0.43 ; 10.17]	2.81 (2.41) [0.52 ; 15.16]	0.75 [0.07 ; 7.51] p=0.8036 [1]
Interaction p-value					p=0.0725

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypercalcaemia					
Low Disease Volume Population	3.3 (18)	0.9 (4)	2.86 (1.25) [1.21 ; 6.76]	0.86 (0.55) [0.25 ; 3.00]	3.31 [0.73 ; 15.06] p=0.1206 [1]
Age Groups					
<75 years	2.9 (12)	0.9 (3)	2.53 (1.14) [1.05 ; 6.13]	0.83 (0.57) [0.22 ; 3.18]	3.04 [0.61 ; 15.14] p=0.1729 [1]
>=75 years	4.6 (6)	1.0 (1)	4.62 (1.88) [2.05 ; 10.38]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	4.42 [0.52 ; 37.72] p=0.1719 [2]
Interaction p-value					p=0.8233
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	18.8 (12)	4.2 (2)	14.01 (10.49) [3.12 ; 62.93]	3.08 (3.27) [0.37 ; 25.85]	4.55 [0.34 ; 60.99] p=0.2468 [1]
Rest of the World	1.5 (6)	0.3 (1)	1.52 (0.62) [0.68 ; 3.39]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	4.42 [0.53 ; 37.11] p=0.1698 [2]
Interaction p-value					p=0.9917

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:55

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 Low Disease Volume population.

Table page 92 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypertriglyceridaemia					
Low Disease Volume Population	4.6 (25)	1.1 (5)	3.65 (1.82) [1.37 ; 9.74]	1.23 (0.80) [0.34 ; 4.41]	2.97 [0.59 ; 14.90] p=0.1856 [1]
Age Groups					
<75 years	6.0 (25)	1.2 (4)	4.82 (2.53) [1.71 ; 13.54]	1.31 (0.93) [0.32 ; 5.29]	3.67 [0.65 ; 20.89] p=0.1416 [1]
>=75 years	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	25.0 (16)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.3 (9)	1.4 (4)	2.01 (1.07) [0.70 ; 5.76]	1.55 (1.04) [0.41 ; 5.80]	1.30 [0.24 ; 7.04] p=0.7629 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 93 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Injury, Poisoning And Procedural Complications					
Low Disease Volume Population	22.6 (123)	10.6 (47)	23.00 (3.72) [16.75 ; 31.60]	10.43 (2.11) [7.00 ; 15.53]	2.21 [1.33 ; 3.67] p=0.0024 [1]
Age Groups					
<75 years	21.7 (90)	8.4 (29)	22.39 (4.42) [15.18 ; 33.01]	8.47 (2.16) [5.13 ; 13.98]	2.64 [1.40 ; 4.98] p=0.0028 [1]
>=75 years	25.4 (33)	18.8 (18)	25.05 (6.68) [14.76 ; 42.51]	17.08 (5.45) [9.07 ; 32.17]	1.47 [0.64 ; 3.35] p=0.3593 [1]
Interaction p-value					p=0.3201
Geographic Regions					
North America	33.8 (29)	17.5 (18)	34.59 (14.68) [14.88 ; 80.41]	16.57 (6.64) [7.47 ; 36.75]	2.09 [0.65 ; 6.67] p=0.2107 [1]
European Union	4.7 (3)	2.1 (1)	4.69 (2.71) [1.47 ; 14.93]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	2.24 [0.22 ; 22.75] p=0.4874 [2]
Rest of the World	23.0 (91)	9.6 (28)	23.63 (4.13) [16.75 ; 33.32]	9.56 (2.34) [5.91 ; 15.46]	2.47 [1.37 ; 4.47] p=0.0028 [1]
Interaction p-value					p=0.8434

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 94 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fall					
Low Disease Volume Population	8.4 (46)	3.4 (15)	8.25 (1.87) [5.29 ; 12.87]	3.42 (1.08) [1.84 ; 6.36]	2.41 [1.12 ; 5.18] p=0.0239 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (38)	2.0 (7)	9.15 (1.48) [6.65 ; 12.59]	2.02 (0.76) [0.96 ; 4.25]	4.53 [2.02 ; 10.18] p=0.0003 [2]
>=75 years	6.2 (8)	8.4 (8)	5.97 (2.42) [2.68 ; 13.34]	7.90 (3.26) [3.49 ; 17.91]	0.76 [0.24 ; 2.37] p=0.6283 [1]
Interaction p-value					p=0.0053
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	5.8 (6)	15.76 (6.52) [6.92 ; 35.88]	5.76 (2.86) [2.15 ; 15.45]	2.74 [0.76 ; 9.90] p=0.1230 [1]
European Union	3.1 (2)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	7.6 (30)	3.1 (9)	7.37 (2.08) [4.23 ; 12.86]	3.14 (1.29) [1.40 ; 7.03]	2.35 [0.88 ; 6.26] p=0.0874 [1]
Interaction p-value					p=0.8346

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 95 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Fracture					
Low Disease Volume Population	1.8 (10)	1.8 (8)	1.75 (0.66) [0.83 ; 3.67]	1.68 (0.70) [0.75 ; 3.79]	1.04 [0.35 ; 3.12] p=0.9458 [1]
Age Groups					
<75 years	1.7 (7)	1.7 (6)	1.51 (0.74) [0.57 ; 3.98]	1.59 (0.83) [0.57 ; 4.44]	0.95 [0.23 ; 3.87] p=0.9413 [1]
>=75 years	2.3 (3)	2.1 (2)	2.31 (1.33) [0.73 ; 7.26]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.11 [0.18 ; 6.77] p=0.9128 [2]
Interaction p-value					p=0.9055
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.0 (1)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	1.20 [0.07 ; 19.95] p=0.8983 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.3 (9)	2.4 (7)	2.16 (0.88) [0.97 ; 4.83]	2.24 (1.02) [0.91 ; 5.50]	0.97 [0.29 ; 3.22] p=0.9557 [1]
Interaction p-value					p=0.8759

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 96 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Laceration					
Low Disease Volume Population	1.5 (8)	0.7 (3)	1.47 (0.52) [0.73 ; 2.94]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	2.16 [0.57 ; 8.19] p=0.2550 [2]
Age Groups					
<75 years	1.4 (6)	0.9 (3)	1.45 (0.59) [0.65 ; 3.23]	0.87 (0.50) [0.28 ; 2.70]	1.67 [0.42 ; 6.71] p=0.4693 [2]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
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	2.0 (8)	1.0 (3)	2.02 (0.72) [1.01 ; 4.06]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	1.97 [0.52 ; 7.46] p=0.3189 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 97 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)					
Low Disease Volume Population	9.2 (50)	7.0 (31)	8.56 (1.96) [5.45 ; 13.43]	7.37 (1.90) [4.43 ; 12.24]	1.16 [0.59 ; 2.29] p=0.6649 [1]
Age Groups					
<75 years	8.7 (36)	7.5 (26)	7.68 (2.24) [4.33 ; 13.62]	7.84 (2.45) [4.24 ; 14.49]	0.98 [0.42 ; 2.27] p=0.9617 [1]
>=75 years	10.8 (14)	5.2 (5)	10.77 (2.88) [6.34 ; 18.31]	5.22 (2.33) [2.15 ; 12.68]	2.06 [0.73 ; 5.80] p=0.1676 [2]
Interaction p-value					p=0.3189
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	1.9 (2)	3.49 (2.02) [1.11 ; 11.00]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	1.80 [0.29 ; 11.04] p=0.5222 [2]
European Union	28.1 (18)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	7.3 (29)	10.0 (29)	7.22 (1.75) [4.48 ; 11.64]	10.43 (2.60) [6.38 ; 17.05]	0.69 [0.35 ; 1.37] p=0.2910 [1]
Interaction p-value					p=0.3487

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 98 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Basal Cell Carcinoma					
Low Disease Volume Population	2.6 (14)	1.6 (7)	2.52 (0.85) [1.30 ; 4.89]	1.47 (0.64) [0.63 ; 3.46]	1.71 [0.58 ; 5.04] p=0.3311 [1]
Age Groups					
<75 years	2.2 (9)	2.0 (7)	2.05 (0.84) [0.92 ; 4.59]	1.87 (0.84) [0.77 ; 4.54]	1.10 [0.33 ; 3.63] p=0.8795 [1]
>=75 years	3.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
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	3.5 (14)	2.4 (7)	3.53 (1.18) [1.82 ; 6.83]	2.26 (0.99) [0.95 ; 5.35]	1.56 [0.53 ; 4.63] p=0.4193 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.
Table page 99 of 105.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cardiac Disorders					
Low Disease Volume Population	7.9 (43)	11.1 (49)	9.07 (2.66) [5.10 ; 16.14]	11.57 (3.30) [6.60 ; 20.28]	0.78 [0.35 ; 1.75] p=0.5519 [1]
Age Groups					
<75 years	6.3 (26)	9.5 (33)	7.87 (2.82) [3.89 ; 15.92]	8.65 (2.91) [4.46 ; 16.78]	0.91 [0.35 ; 2.40] p=0.8473 [1]
>=75 years	13.1 (17)	16.7 (16)	12.39 (6.18) [4.61 ; 33.36]	21.74 (11.08) [7.90 ; 59.80]	0.57 [0.14 ; 2.35] p=0.4328 [1]
Interaction p-value					p=0.6042
Geographic Regions					
North America	16.3 (14)	15.5 (16)	15.20 (9.05) [4.65 ; 49.65]	14.29 (7.39) [5.11 ; 39.96]	1.06 [0.22 ; 5.10] p=0.9374 [1]
European Union	12.5 (8)	31.4 (15)	18.00 (14.66) [3.51 ; 92.29]	36.89 (26.88) [8.55 ; 159.23]	0.49 [0.05 ; 4.37] p=0.5142 [1]
Rest of the World	5.3 (21)	6.2 (18)	5.96 (2.03) [3.05 ; 11.64]	6.07 (2.20) [2.97 ; 12.40]	0.98 [0.37 ; 2.62] p=0.9712 [1]
Interaction p-value					p=0.7865

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Eye Disorders					
Low Disease Volume Population	5.7 (31)	12.7 (56)	6.22 (1.96) [3.35 ; 11.54]	11.32 (3.15) [6.56 ; 19.56]	0.55 [0.24 ; 1.26] p=0.1551 [1]
Age Groups					
<75 years	4.8 (20)	7.8 (27)	4.76 (1.71) [2.34 ; 9.66]	6.80 (2.29) [3.50 ; 13.19]	0.70 [0.27 ; 1.85] p=0.4702 [1]
>=75 years	8.5 (11)	30.3 (29)	11.27 (6.45) [3.62 ; 35.10]	26.06 (12.27) [10.23 ; 66.36]	0.43 [0.10 ; 1.89] p=0.2624 [1]
Interaction p-value					p=0.6254
Geographic Regions					
North America	12.8 (11)	35.9 (37)	15.28 (9.83) [4.25 ; 54.88]	27.73 (13.48) [10.55 ; 72.89]	0.55 [0.11 ; 2.74] p=0.4623 [1]
European Union	6.3 (4)	8.4 (4)	6.99 (4.60) [1.86 ; 26.22]	8.41 (5.48) [2.27 ; 31.12]	0.83 [0.13 ; 5.34] p=0.8430 [1]
Rest of the World	4.1 (16)	5.2 (15)	3.87 (1.36) [1.93 ; 7.72]	5.01 (1.84) [2.43 ; 10.32]	0.77 [0.28 ; 2.10] p=0.6094 [1]
Interaction p-value					p=0.8815

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:56

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Blood And Lymphatic System Disorders					
Low Disease Volume Population	14.3 (78)	10.9 (48)	17.15 (6.07) [8.56 ; 34.38]	10.62 (3.91) [5.15 ; 21.92]	1.61 [0.59 ; 4.41] p=0.3484 [1]
Age Groups					
<75 years	12.8 (53)	9.5 (33)	15.44 (7.04) [6.30 ; 37.89]	9.64 (4.60) [3.77 ; 24.64]	1.60 [0.44 ; 5.87] p=0.4752 [1]
>=75 years	19.2 (25)	15.7 (15)	22.41 (12.28) [7.56 ; 66.48]	14.16 (8.08) [4.56 ; 43.97]	1.58 [0.33 ; 7.62] p=0.5632 [1]
Interaction p-value					p=0.9751
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	17.5 (18)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	17.47 (4.12) [10.94 ; 27.92]	0.13 [0.03 ; 0.59] p=0.0083 [2]
European Union	31.3 (20)	2.1 (1)	31.25 (6.99) [19.95 ; 48.95]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	14.95 [1.91 ; 116.86] p=0.0109 [2]
Rest of the World	14.2 (56)	10.0 (29)	17.14 (7.28) [7.43 ; 39.58]	8.89 (4.00) [3.67 ; 21.57]	1.93 [0.57 ; 6.53] p=0.2902 [1]
Interaction p-value					p=0.0006

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:57

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Anaemia					
Low Disease Volume Population	12.7 (69)	10.9 (48)	14.77 (5.61) [7.00 ; 31.15]	10.66 (4.19) [4.92 ; 23.07]	1.39 [0.47 ; 4.06] p=0.5502 [1]
Age Groups					
<75 years	11.3 (47)	9.5 (33)	13.82 (6.48) [5.49 ; 34.78]	9.66 (4.69) [3.71 ; 25.12]	1.43 [0.38 ; 5.40] p=0.5962 [1]
>=75 years	16.9 (22)	15.7 (15)	17.84 (11.37) [5.03 ; 63.24]	13.90 (9.23) [3.72 ; 51.96]	1.28 [0.21 ; 7.98] p=0.7870 [1]
Interaction p-value					p=0.9371
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	17.5 (18)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	17.47 (4.12) [10.94 ; 27.92]	0.07 [0.01 ; 0.51] p=0.0099 [2]
European Union	31.3 (20)	2.1 (1)	31.25 (6.99) [19.95 ; 48.95]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	14.95 [1.91 ; 116.86] p=0.0109 [2]
Rest of the World	12.2 (48)	10.0 (29)	13.89 (6.33) [5.66 ; 34.08]	8.83 (4.23) [3.44 ; 22.66]	1.57 [0.43 ; 5.78] p=0.4945 [1]
Interaction p-value					p=0.0010

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:57

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Ear And Labyrinth Disorders					
Low Disease Volume Population	6.4 (35)	2.0 (9)	7.33 (2.72) [3.53 ; 15.21]	1.96 (0.92) [0.78 ; 4.92]	3.75 [1.15 ; 12.18] p=0.0281 [1]
Age Groups					
<75 years	6.0 (25)	1.7 (6)	5.69 (2.25) [2.62 ; 12.39]	1.65 (0.89) [0.57 ; 4.78]	3.45 [0.92 ; 12.86] p=0.0654 [1]
>=75 years	7.7 (10)	3.1 (3)	14.75 (12.24) [2.84 ; 76.59]	2.96 (2.79) [0.46 ; 19.18]	4.98 [0.41 ; 60.45] p=0.2045 [1]
Interaction p-value					p=0.8253
Geographic Regions					
North America	9.3 (8)	1.9 (2)	10.06 (8.76) [1.78 ; 56.84]	1.83 (1.83) [0.25 ; 13.29]	5.48 [0.40 ; 76.08] p=0.2017 [1]
European Union	23.5 (15)	2.1 (1)	23.44 (6.05) [13.96 ; 39.35]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	11.21 [1.41 ; 89.08] p=0.0231 [2]
Rest of the World	3.0 (12)	2.1 (6)	3.47 (1.52) [1.47 ; 8.23]	2.00 (1.05) [0.72 ; 5.60]	1.73 [0.45 ; 6.66] p=0.4211 [1]
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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:57

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Tinnitus					
Low Disease Volume Population	4.0 (22)	0.9 (4)	4.72 (2.46) [1.70 ; 13.13]	0.79 (0.55) [0.20 ; 3.13]	5.95 [1.07 ; 32.99] p=0.0415 [1]
Age Groups					
<75 years	3.6 (15)	1.2 (4)	3.51 (2.07) [1.10 ; 11.19]	1.01 (0.75) [0.24 ; 4.35]	3.47 [0.54 ; 22.31] p=0.1896 [1]
>=75 years	5.4 (7)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	7.0 (6)	1.9 (2)	7.39 (7.92) [0.88 ; 62.24]	1.80 (2.01) [0.19 ; 16.58]	4.12 [0.19 ; 89.41] p=0.3634 [1]
European Union	20.3 (13)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.8 (3)	0.7 (2)	0.76 (0.44) [0.24 ; 2.37]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	1.11 [0.18 ; 6.67] p=0.9122 [2]
Interaction p-value					p=0.3364

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:57

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Immune System Disorders					
Low Disease Volume Population	0.9 (5)	4.1 (18)	0.92 (0.41) [0.38 ; 2.21]	4.07 (0.96) [2.56 ; 6.47]	0.23 [0.08 ; 0.61] p=0.0034 [2]
Age Groups					
<75 years	0.5 (2)	5.2 (18)	0.48 (0.34) [0.12 ; 1.94]	5.20 (1.22) [3.27 ; 8.26]	0.09 [0.02 ; 0.40] p=0.0016 [2]
>=75 years	2.3 (3)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	14.6 (15)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	14.56 (3.76) [8.71 ; 24.33]	0.16 [0.04 ; 0.71] p=0.0169 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	0.5 (2)	1.0 (3)	0.51 (0.36) [0.13 ; 2.04]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	0.49 [0.08 ; 2.97] p=0.4373 [2]
Interaction p-value					p=0.3430

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:33:57

Anhang 4-CC: Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“

Studie ARCHES

TABLE 4.25.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
TEAE CTCAE>=3 incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	5 (2.6%)	6 (3.4%)
Number of censored cases	N	187 (97.4%)	168 (96.6%)
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)		0.73 [0.22; 2.40]
	p-value (d)		0.6056
TEAE CTCAE>=3 incidence selected: SOC: General disorders and administration site conditions			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	6 (3.1%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	186 (96.9%)	170 (97.7%)
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)		1.35 [0.38; 4.78]
	p-value (d)		0.6445
TEAE CTCAE>=3 incidence selected: SOC: Investigations			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	6 (3.1%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	186 (96.9%)	170 (97.7%)
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)		1.34 [0.38; 4.79]
	p-value (d)		0.6488
TEAE CTCAE>=3 incidence selected: SOC: Vascular disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	12 (6.3%)	7 (4.0%)
Number of censored cases	N	180 (93.8%)	167 (96.0%)
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)		1.58 [0.62; 4.02]
	p-value (d)		0.3349

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:35

TABLE 4.25.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
TEAE CTCAE>=3 incidence selected: PT: Hypertension			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	9 (4.7%)	7 (4.0%)
Number of censored cases	N	183 (95.3%)	167 (96.0%)
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)		1.14 [0.42; 3.05]
	p-value (d)		0.8012

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:35

TABLE 4.25.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

TEAE CTCAE>=3 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	143	1 (0.7%)	142 (99.3%)	0.46 (NE)	NE [NE; NE]	0.21 [0.02; 1.86]	0.1197	0.0898
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	11.51 (0.11)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	10.45 (0.25)	NE [NE; NE]	2.29 [0.42; 12.50]	0.3257	0.0898
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	13.70 (0.14)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	10.81 (NE)	NE [NE; NE]	0.60 [0.04; 9.70]	0.7191	0.9610
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	6.47 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	4.04 (0.05)	NE [NE; NE]	0.93 [0.13; 6.57]	0.9383	0.9610
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	7.51 (0.06)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	8.46 (0.16)	NE [NE; NE]	0.68 [0.11; 4.08]	0.6716	0.9610
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	13.63 (0.15)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:35

TABLE 4.25.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

TEAE CTCAE>=3 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	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	13.12 (0.13)	NE [NE; NE]	0.56 [0.09; 3.34]	0.5160	0.1464
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	7.49 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	4 (8.2%)	45 (91.8%)	9.64 (0.33)	NE [NE; NE]	4.42 [0.49; 39.59]	0.1454	0.1464
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	0.95 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	0.26 (NE)	NE [NE; NE]	23064202.44 [0.00; NE]	0.3841	0.9745
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	13.01 (0.17)	NE [NE; NE]	1.39 [0.23; 8.33]	0.7159	0.9745
Placebo + ADT	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)	7.49 (0.09)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	9.95 (0.28)	NE [NE; NE]	1.00 [0.14; 7.07]	0.9962	0.9745
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	6.20 (0.15)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:35

TABLE 4.25.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

TEAE CTCAE>=3 incidence selected: SOC: Investigations

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	16.95 (0.21)	NE [NE; NE]	1.34 [0.32; 5.61]	0.6885	0.9154
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	8.26 (0.10)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	4.17 (NE)	NE [NE; NE]	1.19 [0.07; 19.10]	0.9015	0.9154
Placebo + ADT	53	1 (1.9%)	52 (98.1%)	12.06 (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	0 (0.0%)	33 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	1.0000
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	16.85 (0.26)	NE [NE; NE]	1.13 [0.30; 4.22]	0.8527	1.0000
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	11.80 (0.18)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	1.05 (NE)	NE [NE; NE]	30816313.63 [0.00; NE]	0.3076	1.0000
Placebo + ADT	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:35

TABLE 4.25.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

TEAE CTCAE>=3 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	143	11 (7.7%)	132 (92.3%)	13.12 (0.24)	NE [NE; NE]	1.86 [0.65; 5.36]	0.2413	0.3562
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	2.83 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	8.31 (NE)	NE [NE; NE]	0.53 [0.05; 5.87]	0.6008	0.3562
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	4.89 (0.06)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	11.50 (NE)	NE [NE; NE]	18938459.64 [0.00; NE]	0.4475	0.8586
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	8 (7.3%)	102 (92.7%)	13.20 (0.26)	NE [NE; NE]	1.83 [0.55; 6.09]	0.3149	0.8586
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	4.83 (0.07)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	2.77 (0.05)	NE [NE; NE]	1.06 [0.21; 5.26]	0.9423	0.8586
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	2.85 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:36

TABLE 4.25.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Adverse Events NCI-CTCAE >=3 on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >= 5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

TEAE CTCAE>=3 incidence selected: PT: Hypertension

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	143	9 (6.3%)	134 (93.7%)	13.29 (0.21)	NE [NE; NE]	1.52 [0.51; 4.53]	0.4520	0.9906
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	2.83 (0.02)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1702	0.9906
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	4.89 (0.06)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	11.50 (NE)	NE [NE; NE]	18938459.64 [0.00; NE]	0.4475	0.9968
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	13.48 (0.20)	NE [NE; NE]	1.14 [0.31; 4.23]	0.8492	0.9968
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	4.83 (0.07)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	2.77 (0.05)	NE [NE; NE]	1.06 [0.21; 5.26]	0.9423	0.9968
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	2.85 (0.00)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; NE=not estimated; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:36

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 Low Disease Volume population.

Table page 3 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Vascular Disorders					
Low Disease Volume Population	11.0 (60)	10.2 (45)	13.36 (4.81) [6.59 ; 27.11]	14.61 (5.27) [7.19 ; 29.68]	0.91 [0.34 ; 2.49] p=0.8605 [1]
Age Groups					
<75 years	11.8 (49)	7.5 (26)	13.57 (5.79) [5.87 ; 31.41]	11.05 (4.93) [4.59 ; 26.59]	1.23 [0.36 ; 4.14] p=0.7388 [1]
>=75 years	8.5 (11)	19.9 (19)	11.75 (7.76) [3.17 ; 43.59]	25.76 (15.24) [7.96 ; 83.36]	0.46 [0.08 ; 2.64] p=0.3775 [1]
Interaction p-value					p=0.4339
Geographic Regions					
North America	18.6 (16)	17.5 (18)	19.50 (17.76) [3.19 ; 119.22]	33.37 (25.95) [7.11 ; 156.65]	0.58 [0.05 ; 6.32] p=0.6550 [1]
European Union	39.1 (25)	37.6 (18)	49.38 (31.99) [13.46 ; 181.19]	40.81 (26.88) [10.88 ; 153.04]	1.21 [0.19 ; 7.73] p=0.8375 [1]
Rest of the World	4.8 (19)	3.1 (9)	5.27 (1.92) [2.57 ; 10.80]	3.13 (1.42) [1.28 ; 7.66]	1.68 [0.53 ; 5.30] p=0.3720 [1]
Interaction p-value					p=0.6418

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:49

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 Low Disease Volume population.

able page 4 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Hypertension					
Low Disease Volume Population	8.8 (48)	9.5 (42)	10.32 (4.23) [4.61 ; 23.10]	13.47 (5.40) [6.12 ; 29.64]	0.77 [0.25 ; 2.36] p=0.6423 [1]
Age Groups					
<75 years	9.2 (38)	6.9 (24)	9.69 (4.67) [3.75 ; 25.04]	10.00 (4.94) [3.79 ; 26.42]	0.97 [0.25 ; 3.77] p=0.9634 [1]
>=75 years	7.7 (10)	18.8 (18)	11.81 (9.03) [2.59 ; 53.85]	24.37 (16.52) [6.35 ; 93.58]	0.48 [0.06 ; 3.67] p=0.4793 [1]
Interaction p-value					p=0.6373
Geographic Regions					
North America	11.6 (10)	16.5 (17)	11.69 (11.33) [1.70 ; 80.29]	30.84 (24.97) [6.16 ; 154.25]	0.38 [0.03 ; 4.67] p=0.4445 [1]
European Union	32.8 (21)	37.6 (18)	41.59 (31.55) [9.08 ; 190.54]	40.70 (30.63) [8.99 ; 184.29]	1.02 [0.12 ; 8.73] p=0.9839 [1]
Rest of the World	4.3 (17)	2.4 (7)	4.65 (1.92) [2.06 ; 10.51]	2.25 (1.19) [0.80 ; 6.36]	2.06 [0.55 ; 7.72] p=0.2811 [1]
Interaction p-value					p=0.3940

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:49

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 Low Disease Volume population.

Table page 5 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Infections And Infestations					
Low Disease Volume Population	3.5 (19)	2.5 (11)	3.87 (1.23) [2.08 ; 7.21]	2.45 (0.91) [1.18 ; 5.09]	1.58 [0.60 ; 4.12] p=0.3513 [1]
Age Groups					
<75 years	3.4 (14)	3.2 (11)	3.84 (1.42) [1.85 ; 7.97]	3.16 (1.23) [1.47 ; 6.81]	1.22 [0.42 ; 3.51] p=0.7173 [1]
>=75 years	3.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	1.9 (2)	1.16 (1.16) [0.16 ; 8.50]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	0.60 [0.05 ; 6.84] p=0.6770 [2]
European Union	7.8 (5)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	3.3 (13)	3.1 (9)	3.63 (1.35) [1.75 ; 7.54]	3.09 (1.30) [1.35 ; 7.08]	1.18 [0.39 ; 3.55] p=0.7732 [1]
Interaction p-value					p=0.6584

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 6 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders					
Low Disease Volume Population	2.8 (15)	2.3 (10)	2.75 (0.71) [1.66 ; 4.57]	2.26 (0.72) [1.21 ; 4.21]	1.22 [0.55 ; 2.72] p=0.6309 [2]
Age Groups					
<75 years	2.7 (11)	2.6 (9)	2.65 (0.80) [1.46 ; 4.80]	2.60 (0.87) [1.35 ; 5.01]	1.02 [0.42 ; 2.47] p=0.9649 [2]
>=75 years	3.1 (4)	1.0 (1)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.95 [0.32 ; 27.11] p=0.3360 [2]
Interaction p-value					p=0.3790
Geographic Regions					
North America	4.7 (4)	2.9 (3)	4.65 (2.33) [1.72 ; 12.58]	2.91 (1.68) [0.92 ; 9.18]	1.60 [0.35 ; 7.30] p=0.5409 [2]
European Union	1.6 (1)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.5 (10)	2.4 (7)	2.53 (0.80) [1.36 ; 4.72]	2.40 (0.91) [1.14 ; 5.06]	1.05 [0.40 ; 2.78] p=0.9161 [2]
Interaction p-value					p=0.6468

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 7 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Nervous System Disorders					
Low Disease Volume Population	5.5 (30)	1.8 (8)	7.44 (2.80) [3.54 ; 15.60]	2.02 (0.98) [0.77 ; 5.25]	3.69 [1.10 ; 12.33] p=0.0339 [1]
Age Groups					
<75 years	6.3 (26)	1.2 (4)	9.63 (4.92) [3.52 ; 26.31]	1.38 (0.97) [0.35 ; 5.51]	6.97 [1.27 ; 38.20] p=0.0253 [1]
>=75 years	3.1 (4)	4.2 (4)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	4.18 (2.09) [1.55 ; 11.27]	0.74 [0.18 ; 3.00] p=0.6670 [2]
Interaction p-value					p=0.0251
Geographic Regions					
North America	17.5 (15)	2.9 (3)	17.45 (4.51) [10.45 ; 29.16]	2.91 (1.68) [0.92 ; 9.18]	5.99 [1.70 ; 21.08] p=0.0058 [2]
European Union	6.3 (4)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.8 (11)	1.7 (5)	3.26 (1.37) [1.43 ; 7.45]	1.75 (0.93) [0.61 ; 5.01]	1.87 [0.49 ; 7.10] p=0.3590 [1]
Interaction p-value					p=0.1168

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Renal And Urinary Disorders					
Low Disease Volume Population	3.9 (21)	2.0 (9)	4.40 (1.50) [2.25 ; 8.61]	2.11 (0.91) [0.91 ; 4.91]	2.08 [0.71 ; 6.10] p=0.1811 [1]
Age Groups					
<75 years	3.1 (13)	1.2 (4)	3.51 (1.39) [1.61 ; 7.67]	1.09 (0.63) [0.35 ; 3.38]	3.22 [0.81 ; 12.77] p=0.0960 [1]
>=75 years	6.2 (8)	5.2 (5)	6.63 (3.89) [2.07 ; 21.23]	6.11 (4.10) [1.61 ; 23.14]	1.09 [0.19 ; 6.36] p=0.9263 [1]
Interaction p-value					p=0.3344
Geographic Regions					
North America	0	1.0 (1)	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	5.3 (21)	2.7 (8)	6.29 (2.21) [3.14 ; 12.58]	2.96 (1.37) [1.19 ; 7.36]	2.12 [0.68 ; 6.63] p=0.1943 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 9 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Injury, Poisoning And Procedural Complications					
Low Disease Volume Population	3.1 (17)	1.6 (7)	3.12 (0.76) [1.94 ; 5.02]	1.58 (0.60) [0.75 ; 3.33]	1.97 [0.81 ; 4.76] p=0.1318 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	1.2 (4)	2.41 (0.76) [1.29 ; 4.49]	1.15 (0.58) [0.43 ; 3.09]	2.09 [0.65 ; 6.68] p=0.2148 [2]
>=75 years	5.4 (7)	3.1 (3)	5.39 (2.04) [2.54 ; 11.40]	3.13 (1.81) [1.00 ; 9.85]	1.72 [0.44 ; 6.76] p=0.4340 [2]
Interaction p-value					p=0.8317
Geographic Regions					
North America	1.2 (1)	0	--	--	Model not estimable
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	4.1 (16)	2.4 (7)	4.05 (1.01) [2.47 ; 6.62]	2.40 (0.91) [1.14 ; 5.06]	1.69 [0.69 ; 4.11] p=0.2504 [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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 10 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Cardiac Disorders					
Low Disease Volume Population	2.6 (14)	2.7 (12)	2.72 (1.11) [1.22 ; 6.07]	2.77 (1.17) [1.20 ; 6.37]	0.98 [0.31 ; 3.13] p=0.9780 [1]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	2.9 (10)	2.65 (1.36) [0.97 ; 7.26]	2.79 (1.41) [1.03 ; 7.57]	0.95 [0.23 ; 3.92] p=0.9424 [1]
>=75 years	3.1 (4)	2.1 (2)	3.08 (1.54) [1.14 ; 8.30]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	1.47 [0.26 ; 8.22] p=0.6552 [2]
Interaction p-value					p=0.5598
Geographic Regions					
North America	3.5 (3)	7.8 (8)	3.49 (2.02) [1.11 ; 11.00]	7.77 (2.75) [3.84 ; 15.68]	0.45 [0.12 ; 1.73] p=0.2408 [2]
European Union	3.1 (2)	2.1 (1)	3.13 (2.21) [0.76 ; 12.91]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	1.50 [0.13 ; 17.46] p=0.7439 [2]
Rest of the World	2.3 (9)	1.0 (3)	2.28 (0.76) [1.18 ; 4.39]	1.03 (0.59) [0.33 ; 3.21]	2.21 [0.60 ; 8.22] p=0.2348 [2]
Interaction p-value					p=0.2355

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 11 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Gastrointestinal Disorders					
Low Disease Volume Population	1.7 (9)	2.7 (12)	1.65 (0.55) [0.86 ; 3.18]	2.71 (0.78) [1.54 ; 4.79]	0.61 [0.26 ; 1.45] p=0.2605 [2]
Age Groups					
<75 years	1.7 (7)	3.5 (12)	1.69 (0.64) [0.80 ; 3.55]	3.46 (1.00) [1.96 ; 6.11]	0.49 [0.19 ; 1.24] p=0.1312 [2]
>=75 years	1.5 (2)	0	--	--	Model not estimable
Interaction p-value					p not estimable
Geographic Regions					
North America	0	3.9 (4)	--	--	Model not estimable
European Union	1.6 (1)	6.3 (3)	1.56 (1.56) [0.21 ; 11.62]	6.27 (3.62) [1.97 ; 19.97]	0.25 [0.02 ; 2.53] p=0.2343 [2]
Rest of the World	2.0 (8)	1.7 (5)	2.02 (0.72) [1.01 ; 4.06]	1.72 (0.77) [0.71 ; 4.14]	1.18 [0.38 ; 3.63] p=0.7721 [2]
Interaction p-value					p=0.2282

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:50

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 Low Disease Volume population.

Table page 12 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
General Disorders And Administration Site Conditions					
Low Disease Volume Population	3.3 (18)	1.1 (5)	4.19 (1.93) [1.70 ; 10.36]	1.40 (0.84) [0.43 ; 4.55]	3.00 [0.68 ; 13.20] p=0.1451 [1]
Age Groups					
<75 years	1.9 (8)	0.9 (3)	3.24 (2.40) [0.75 ; 13.90]	1.01 (0.84) [0.19 ; 5.24]	3.22 [0.36 ; 28.90] p=0.2950 [1]
>=75 years	7.7 (10)	2.1 (2)	7.69 (2.43) [4.11 ; 14.41]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	3.68 [0.79 ; 17.14] p=0.0954 [2]
Interaction p-value					p=0.6243
Geographic Regions					
North America	5.8 (5)	1.9 (2)	5.82 (2.60) [2.39 ; 14.16]	1.94 (1.37) [0.48 ; 7.92]	3.00 [0.57 ; 15.81] p=0.1931 [2]
European Union	6.3 (4)	2.1 (1)	6.25 (3.13) [2.29 ; 17.05]	2.09 (2.09) [0.28 ; 15.55]	2.99 [0.32 ; 28.19] p=0.3318 [2]
Rest of the World	2.3 (9)	0.7 (2)	2.45 (1.20) [0.93 ; 6.43]	0.77 (0.62) [0.15 ; 3.81]	3.19 [0.49 ; 20.62] p=0.2219 [1]
Interaction p-value					p=0.9950

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:51

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 Low Disease Volume population.

Table page 13 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
Metabolism And Nutrition Disorders					
Low Disease Volume Population	2.4 (13)	0.5 (2)	2.38 (0.66) [1.38 ; 4.11]	0.45 (0.32) [0.11 ; 1.82]	5.27 [1.18 ; 23.47] p=0.0292 [2]
Age Groups					
<75 years	2.4 (10)	0.3 (1)	2.41 (0.76) [1.29 ; 4.49]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	8.35 [1.06 ; 65.73] p=0.0440 [2]
>=75 years	2.3 (3)	1.0 (1)	2.31 (1.33) [0.73 ; 7.26]	1.04 (1.04) [0.14 ; 7.60]	2.21 [0.22 ; 21.87] p=0.4937 [2]
Interaction p-value					p=0.3950
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	1.0 (1)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	2.40 [0.21 ; 27.37] p=0.4773 [2]
European Union	0	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	2.8 (11)	0.3 (1)	2.78 (0.84) [1.54 ; 5.04]	0.34 (0.34) [0.05 ; 2.46]	8.11 [1.04 ; 63.43] p=0.0461 [2]
Interaction p-value					p=0.4494

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:51

Anhang 4-DD: Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“

Studie ARCHES

TABLE 4.24.1.1: Time to First Event Analysis – Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=192)	Placebo + ADT (N=174)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	5 (2.6%)	5 (2.9%)
Number of censored cases	N	187 (97.4%)	169 (97.1%)
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)		0.88 [0.26; 3.06]
	p-value (d)		0.8456
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	6 (3.1%)	4 (2.3%)
Number of censored cases	N	186 (96.9%)	170 (97.7%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [22.70; NE]	NE [NE; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [22.70; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		1.21 [0.34; 4.32]
	p-value (d)		0.7671
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of subjects (a)	N	192	174
Number of subjects with events	N	6 (3.1%)	10 (5.7%)
Number of censored cases	N	186 (96.9%)	164 (94.3%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [21.13; NE]
	Median [95% CI] (b)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	Q3 [95% CI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
	HR [95% CI] (c)		0.59 [0.21; 1.68]
	p-value (d)		0.3212

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 prior docetaxel use (yes versus no), and was relative to the placebo + ADT group with <1 favoring the enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by prior docetaxel use (yes versus no).
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimated; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; PT=preferred term; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:34

TABLE 4.24.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	17.11 (0.16)	NE [NE; NE]	0.80 [0.16; 3.95]	0.7791	0.7740
Placebo + ADT	121	3 (2.5%)	118 (97.5%)	15.59 (0.16)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	2 (4.1%)	47 (95.9%)	16.71 (0.43)	NE [NE; NE]	1.13 [0.16; 8.00]	0.9059	0.7740
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	5.98 (0.09)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	16.56 (0.64)	NE [NE; NE]	56057198.39 [0.00; NE]	0.2542	0.8713
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	2 (1.8%)	108 (98.2%)	17.13 (0.21)	NE [NE; NE]	0.45 [0.08; 2.44]	0.3379	0.8713
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	15.45 (0.21)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	10.74 (NE)	NE [NE; NE]	0.99 [0.06; 15.92]	0.9970	0.8713
Placebo + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	2.79 (NE)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:34

TABLE 4.24.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	3 (2.1%)	140 (97.9%)	22.45 (0.22)	NE [22.70; NE]	1.09 [0.18; 6.62]	0.9270	0.8145
Placebo + ADT	121	2 (1.7%)	119 (98.3%)	11.63 (0.05)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	10.62 (0.18)	NE [NE; NE]	1.71 [0.29; 10.22]	0.5537	0.8145
Placebo + ADT	53	2 (3.8%)	51 (96.2%)	13.70 (0.14)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	13.18 (0.13)	NE [NE; NE]	19397621.20 [0.00; NE]	0.2742	0.4382
Placebo + ADT	25	0 (0.0%)	25 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	3 (2.7%)	107 (97.3%)	22.34 (0.31)	NE [22.70; NE]	2.31 [0.23; 22.94]	0.4622	0.4382
Placebo + ADT	98	1 (1.0%)	97 (99.0%)	7.56 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	8.57 (NE)	NE [NE; NE]	0.33 [0.03; 3.22]	0.3195	0.4382
Placebo + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	13.63 (0.15)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:34

TABLE 4.24.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups - Individual Treatment Emergent Serious Adverse Events on MedDRA terms and Corresponding Level (SOC, PT) with an Incidence >=5% in Either Treatment Group or Events Occurring by >= 10 Subjects and >= 1 % of Subjects in One Treatment Group (Months) - mSAF (Low Volume)

Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and pol

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	143	5 (3.5%)	138 (96.5%)	18.15 (0.20)	NE [NE; NE]	0.98 [0.26; 3.64]	0.9716	0.1846
Placebo + ADT	121	4 (3.3%)	117 (96.7%)	9.05 (0.07)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	1 (2.0%)	48 (98.0%)	5.29 (NE)	NE [NE; NE]	0.18 [0.02; 1.53]	0.0786	0.1846
Placebo + ADT	53	6 (11.3%)	47 (88.7%)	19.56 (0.73)	NE [21.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	18.50 (NE)	NE [18.50; NE]	0.37 [0.03; 4.17]	0.4059	0.7097
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	20.60 (0.71)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	10.53 (0.11)	NE [NE; NE]	1.16 [0.31; 4.31]	0.8264	0.7097
Placebo + ADT	98	4 (4.1%)	94 (95.9%)	9.00 (0.10)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	0 (0.0%)	49 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.0402	0.7097
Placebo + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	8.24 (0.19)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; PT=preferred term; SE=standard error; SOC=system organ class.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:51:34

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 (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=203)	Conventional NSAA + ADT (N=200)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	11 (5.4%)	5 (2.5%)
Number of censored cases	N	192 (94.6%)	195 (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)		1.83 [0.62; 5.39]
	p-value (d)		0.2649
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	7 (3.4%)	5 (2.5%)
Number of censored cases	N	196 (96.6%)	195 (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)		1.21 [0.38; 3.85]
	p-value (d)		0.7471
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Infections and infestations			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	14 (6.9%)	10 (5.0%)
Number of censored cases	N	189 (93.1%)	190 (95.0%)
Time to event (months)	Q1 [95% CI]	NE [48.33; 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)		1.05 [0.46; 2.37]
	p-value (d)		0.9097
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	13 (6.4%)	7 (3.5%)
Number of censored cases	N	190 (93.6%)	193 (96.5%)
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)		1.59 [0.63; 3.99]
	p-value (d)		0.3207

Note(s): (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 use of antiresorptive therapy (yes versus no),
adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (European Union, North America, Rest of the World),
and was relative to the Conventional NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by 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; HR=hazard ratio; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:04

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 (Low Volume)

	Statistic	Enzalutamide + ADT (N=203)	Conventional NSAA + ADT (N=200)
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	9 (4.4%)	7 (3.5%)
Number of censored cases	N	194 (95.6%)	193 (96.5%)
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)		1.05 [0.39; 2.86]
	p-value (d)		0.9228
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Nervous system disorders			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	13 (6.4%)	7 (3.5%)
Number of censored cases	N	190 (93.6%)	193 (96.5%)
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)		1.80 [0.68; 4.78]
	p-value (d)		0.2297
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Renal and urinary disorders			
Total number of subjects (a)	N	203	200
Number of subjects with events	N	14 (6.9%)	8 (4.0%)
Number of censored cases	N	189 (93.1%)	192 (96.0%)
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)		1.35 [0.56; 3.22]
	p-value (d)		0.5047

Note(s): (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 use of antiresorptive therapy (yes versus no),
adult comorbidity evaluation score (0 to 1, 2 to 3) and region (European Union, North America, Rest of the World),
and was relative to the Conventional NSAA + ADT group with <1 favouring the Enzalutamide + ADT group.
(d) P-value was based on a stratified log-rank test by 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; HR=hazard ratio; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAIND.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	8 (5.3%)	144 (94.7%)	36.31 (0.48)	NE [NE; NE]	3.51 [0.74; 16.58]	0.0909	0.1885
Conventional NSAA	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	10.57 (0.06)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	30.76 (0.75)	NE [NE; NE]	0.77 [0.15; 3.90]	0.7560	0.1885
Conventional NSAA	48	3 (6.3%)	45 (93.8%)	17.96 (0.48)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	3 (8.3%)	33 (91.7%)	36.82 (0.58)	NE [36.34; NE]	3.21 [0.33; 31.03]	0.2879	0.7081
Conventional NSAA	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	4.14 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	31.54 (NE)	NE [31.54; NE]	0.90 [0.06; 14.32]	0.9378	0.7081
Conventional NSAA	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	6.31 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	7 (5.1%)	130 (94.9%)	23.41 (0.33)	NE [NE; NE]	1.96 [0.50; 7.58]	0.3228	0.7081
Conventional NSAA	125	3 (2.4%)	122 (97.6%)	18.34 (0.17)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	6 (3.9%)	146 (96.1%)	38.70 (0.54)	NE [NE; NE]	1.04 [0.32; 3.42]	0.9499	0.9930
Conventional NSAA	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	27.39 (0.27)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	15.15 (NE)	NE [NE; NE]	23561840.49 [0.00; NE]	0.3778	0.9930
Conventional NSAA	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.3276	0.9968
Conventional NSAA	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	27.86 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	2 (6.7%)	28 (93.3%)	24.80 (0.64)	NE [NE; NE]	1.29 [0.12; 14.30]	0.8341	0.9968
Conventional NSAA	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	16.16 (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	5 (3.6%)	132 (96.4%)	38.73 (0.58)	NE [NE; NE]	1.39 [0.33; 5.84]	0.6522	0.9968
Conventional NSAA	125	3 (2.4%)	122 (97.6%)	19.21 (0.15)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	10 (6.6%)	142 (93.4%)	46.12 (0.78)	NE [NE; NE]	0.80 [0.33; 1.92]	0.6134	0.9900
Conventional NSAA	152	10 (6.6%)	142 (93.4%)	39.05 (0.59)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	22.24 (0.71)	NE [NE; NE]	26263749.41 [0.00; NE]	0.0629	0.9900
Conventional NSAA	48	0 (0.0%)	48 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	1 (2.8%)	35 (97.2%)	0.20 (NE)	NE [NE; NE]	43161472.27 [0.00; NE]	0.2386	0.9999
Conventional NSAA	51	0 (0.0%)	51 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	3 (10.0%)	27 (90.0%)	17.33 (0.80)	NE [NE; NE]	66947706.73 [0.00; NE]	0.1172	0.9999
Conventional NSAA	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	10 (7.3%)	127 (92.7%)	46.01 (0.82)	NE [NE; NE]	0.69 [0.29; 1.68]	0.4152	0.9999
Conventional NSAA	125	10 (8.0%)	115 (92.0%)	38.65 (0.72)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	7 (4.6%)	145 (95.4%)	28.82 (0.38)	NE [NE; NE]	2.13 [0.55; 8.25]	0.2622	0.5653
Conventional NSAA	152	3 (2.0%)	149 (98.0%)	14.89 (0.14)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	18.04 (0.31)	NE [NE; NE]	1.16 [0.33; 4.14]	0.8141	0.5653
Conventional NSAA	48	4 (8.3%)	44 (91.7%)	35.18 (1.25)	NE [37.13; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	1 (2.8%)	35 (97.2%)	29.60 (NE)	NE [NE; NE]	1.01 [0.06; 16.11]	0.9963	0.9852
Conventional NSAA	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	17.31 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE	0.9852
Conventional NSAA	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	12 (8.8%)	125 (91.2%)	27.48 (0.48)	NE [NE; NE]	1.63 [0.61; 4.34]	0.3265	0.9852
Conventional NSAA	125	6 (4.8%)	119 (95.2%)	35.84 (0.62)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	26.83 (0.26)	NE [NE; NE]	0.80 [0.23; 2.78]	0.7229	0.5502
Conventional NSAA	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	38.43 (0.43)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	4 (7.8%)	47 (92.2%)	36.77 (1.27)	NE [NE; NE]	1.66 [0.30; 9.16]	0.5574	0.5502
Conventional NSAA	48	2 (4.2%)	46 (95.8%)	8.92 (0.07)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1174	0.9999
Conventional NSAA	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	37.68 (1.23)	NE [39.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	27.17 (NE)	NE [NE; NE]	16757752.55 [0.00; NE]	0.4927	0.9999
Conventional NSAA	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	8 (5.8%)	129 (94.2%)	37.19 (0.61)	NE [NE; NE]	1.52 [0.45; 5.07]	0.4946	0.9999
Conventional NSAA	125	4 (3.2%)	121 (96.8%)	36.00 (0.46)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	6 (3.9%)	146 (96.1%)	26.58 (0.27)	NE [NE; NE]	2.69 [0.54; 13.34]	0.2080	0.3528
Conventional NSAA	152	2 (1.3%)	150 (98.7%)	14.80 (0.12)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	7 (13.7%)	44 (86.3%)	34.52 (1.17)	NE [NE; NE]	0.88 [0.28; 2.82]	0.8339	0.3528
Conventional NSAA	48	5 (10.4%)	43 (89.6%)	28.04 (0.79)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	1 (2.8%)	35 (97.2%)	6.34 (NE)	NE [NE; NE]	0.46 [0.05; 4.40]	0.4880	0.4385
Conventional NSAA	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	12.77 (0.28)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	1 (3.3%)	29 (96.7%)	10.55 (NE)	NE [NE; NE]	64990035.60 [0.00; NE]	0.3736	0.4385
Conventional NSAA	24	0 (0.0%)	24 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	11 (8.0%)	126 (92.0%)	35.58 (0.54)	NE [NE; NE]	1.95 [0.62; 6.14]	0.2454	0.4385
Conventional NSAA	125	4 (3.2%)	121 (96.8%)	29.17 (0.21)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

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 (Low Volume)

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	152	9 (5.9%)	143 (94.1%)	39.93 (0.57)	NE [NE; NE]	1.50 [0.50; 4.48]	0.4684	0.8538
Conventional NSAA	152	5 (3.3%)	147 (96.7%)	26.01 (0.28)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	5 (9.8%)	46 (90.2%)	25.53 (0.30)	NE [NE; NE]	1.14 [0.27; 4.80]	0.8583	0.8538
Conventional NSAA	48	3 (6.3%)	45 (93.8%)	35.68 (1.28)	NE [37.19; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	0 (0.0%)	36 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.2482	0.9999
Conventional NSAA	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)	37.19 (NE)	NE [37.19; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	NE (NE)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE]	0.1336	0.9999
Conventional NSAA	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	26.48 (NE)	NE [26.48; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	14 (10.2%)	123 (89.8%)	38.99 (0.70)	NE [NE; NE]	1.76 [0.68; 4.60]	0.2400	0.9999
Conventional NSAA	125	6 (4.8%)	119 (95.2%)	18.76 (0.31)	NE [NE; NE]			

Note(s): (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; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESAINDSUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:05

Meta-Analyse

TABLE 2.1.1: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Low Disease Volume Population

Table page 1 of 1.

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.65 [0.40 ; 1.05], p=0.0765
ENZAMET	1.35 [0.93 ; 1.96], p=0.1187
Meta Analysis	1.03 [0.76 ; 1.38], p=0.8698
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 82%, t^2 = 0.22, p = 0.0192
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders	
ARCHES	0.88 [0.26 ; 3.06], p=0.8456
ENZAMET	1.83 [0.62 ; 5.39], p=0.2649
Meta Analysis	1.34 [0.59 ; 3.02], p=0.4835
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.3853
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders	
ARCHES	1.21 [0.34 ; 4.32], p=0.7671
ENZAMET	1.21 [0.38 ; 3.85], p=0.7471
Meta Analysis	1.21 [0.51 ; 2.85], p=0.6620
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9987

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

TABLE 2.1.2.1: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Age Group (Years): < 75 - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.70 [0.38 ; 1.31], p=0.2643
ENZAMET	1.40 [0.88 ; 2.21], p=0.1524
Meta Analysis	1.09 [0.76 ; 1.58], p=0.6315
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 67%, t^2 = 0.16, p = 0.0816
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders	
ARCHES	0.80 [0.16 ; 3.95], p=0.7791
ENZAMET	3.51 [0.74 ; 16.58], p=0.0909
Meta Analysis	1.71 [0.56 ; 5.22], p=0.3451
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 41%, t^2 = 0.45, p = 0.1922
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders	
ARCHES	1.09 [0.18 ; 6.62], p=0.9270
ENZAMET	1.04 [0.32 ; 3.42], p=0.9499
Meta Analysis	1.05 [0.39 ; 2.85], p=0.9181
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.9666

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

TABLE 2.1.2.2: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Age Group (Years): >= 75 - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.59 [0.26 ; 1.32], p=0.1940
ENZAMET	1.21 [0.65 ; 2.25], p=0.5447
Meta Analysis	0.93 [0.57 ; 1.52], p=0.7642
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 48%, t^2 = 0.12, p = 0.1655
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders	
ARCHES	1.13 [0.16 ; 8.00], p=0.9059
ENZAMET	0.77 [0.15 ; 3.90], p=0.7560
Meta Analysis	0.90 [0.26 ; 3.14], p=0.8699
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7730
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders	
ARCHES	1.71 [0.29 ; 10.22], p=0.5537
ENZAMET	HR Not Estimable, p=0.3778
Meta Analysis	1.71 [0.29 ; 10.22], p=0.5584
Heterogeneity (Higgins)	Not estimable (1 study only)

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.
[Not Estimable]: Hazard Ratio not estimable due to no events in one or both treatment arms.

TABLE 2.1.2.3: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Geographic Region: North America - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.73 [0.18 ; 2.96], p=0.6574
ENZAMET	0.88 [0.35 ; 2.26], p=0.7972
Meta Analysis	0.83 [0.38 ; 1.82], p=0.6462
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.8225

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

TABLE 2.1.2.4: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Geographic Region: European Union - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.63 [0.32 ; 1.24], p=0.1753
ENZAMET	2.40 [0.65 ; 8.93], p=0.1767
Meta Analysis	0.83 [0.46 ; 1.52], p=0.5506
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 68%, t^2 = 0.61, p = 0.0752
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders	
ARCHES	0.45 [0.08 ; 2.44], p=0.3379
ENZAMET	0.90 [0.06 ; 14.32], p=0.9378
Meta Analysis	0.54 [0.13 ; 2.29], p=0.4031
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6739
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders	
ARCHES	2.31 [0.23 ; 22.94], p=0.4622
ENZAMET	1.29 [0.12 ; 14.30], p=0.8341
Meta Analysis	1.75 [0.33 ; 9.21], p=0.5080
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.7316

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

TABLE 2.1.2.5: Time to Event Meta Analysis - Serious Treatment Emergent Adverse Events - Geographic Region: Rest of the World - Low Disease Volume Population

Parameter	Hazard Ratio [95% CI], p-value
Treatment-Emergent Serious Adverse Events	
ARCHES	0.62 [0.27 ; 1.44], p=0.2657
ENZAMET	1.33 [0.87 ; 2.05], p=0.1862
Meta Analysis	1.14 [0.78 ; 1.67], p=0.5024
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 60%, t^2 = 0.17, p = 0.1137
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Cardiac disorders	
ARCHES	0.99 [0.06 ; 15.92], p=0.9970
ENZAMET	1.96 [0.50 ; 7.58], p=0.3228
Meta Analysis	1.72 [0.51 ; 5.80], p=0.3842
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 0%, t^2 = 0.00, p = 0.6678
Any Serious TEAE incidence selected: SOC: Gastrointestinal disorders	
ARCHES	0.33 [0.03 ; 3.22], p=0.3195
ENZAMET	1.39 [0.33 ; 5.84], p=0.6522
Meta Analysis	0.92 [0.27 ; 3.10], p=0.8979
Heterogeneity (Higgins)	I^2 = 8%, t^2 = 0.08, p = 0.2981

Note(s): Modified Safety Population.
For ARCHES, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had confirmed metastasis at baseline, and who received at least one dose of study drug.
For ENZAMET, mSAF population is defined as all randomized subjects, who had no concurrent Docetaxel during the study, and who received at least one dose of study drug.
Fixed Effects Meta Analysis.
P-values based on the Higgins I2 (Q) method
CI=confidence interval.

Anhang 4-EE: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie ARCHES

TABLE 4.3.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – NCI-CTCAE<3 (Non-severe) Treatment Emergent Adverse Events (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	127 (88.8%)	16 (11.2%)	3.04 (0.38)	0.92 [0.62; 1.05]	1.26 [0.97; 1.64]	0.0856	0.1048
Placebo + ADT	121	103 (85.1%)	18 (14.9%)	4.28 (0.48)	1.31 [0.89; 2.76]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	45 (91.8%)	4 (8.2%)	2.74 (0.70)	0.95 [0.62; 1.68]	2.05 [1.33; 3.18]	0.0010	0.1048
Placebo + ADT	53	43 (81.1%)	10 (18.9%)	5.51 (0.75)	2.86 [0.95; 5.42]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	32 (97.0%)	1 (3.0%)	1.43 (0.31)	0.59 [0.23; 1.45]	1.31 [0.75; 2.29]	0.3437	0.2092
Placebo + ADT	25	24 (96.0%)	1 (4.0%)	2.74 (0.88)	0.62 [0.26; 2.69]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	95 (86.4%)	15 (13.6%)	3.89 (0.54)	1.05 [0.89; 1.94]	1.25 [0.92; 1.69]	0.1489	0.2092
Placebo + ADT	98	79 (80.6%)	19 (19.4%)	4.36 (0.51)	2.00 [0.92; 2.79]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	45 (91.8%)	4 (8.2%)	1.48 (0.25)	0.85 [0.49; 0.95]	2.08 [1.35; 3.23]	0.0008	0.2092
Placebo + ADT	51	43 (84.3%)	8 (15.7%)	5.45 (0.71)	4.24 [1.31; 5.91]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:40

TABLE 4.3.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – NCI-CTCAE<3 (Non-severe) Treatment Emergent Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF (Low Volume)

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	143	127 (88.8%)	16 (11.2%)	3.04 (0.38)	0.92 [0.62; 1.05]	1.26 [0.97; 1.64]	0.0856	0.1041
Placebo + ADT	121	103 (85.1%)	18 (14.9%)	4.28 (0.48)	1.31 [0.89; 2.76]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	45 (91.8%)	4 (8.2%)	2.74 (0.70)	0.95 [0.62; 1.68]	2.06 [1.33; 3.18]	0.0010	0.1041
Placebo + ADT	53	43 (81.1%)	10 (18.9%)	5.52 (0.75)	2.86 [0.95; 5.42]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	32 (97.0%)	1 (3.0%)	1.43 (0.31)	0.59 [0.23; 1.45]	1.31 [0.75; 2.29]	0.3437	0.2073
Placebo + ADT	25	24 (96.0%)	1 (4.0%)	2.74 (0.88)	0.62 [0.26; 2.69]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	95 (86.4%)	15 (13.6%)	3.89 (0.54)	1.05 [0.89; 1.94]	1.25 [0.92; 1.69]	0.1489	0.2073
Placebo + ADT	98	79 (80.6%)	19 (19.4%)	4.36 (0.51)	2.00 [0.92; 2.79]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	45 (91.8%)	4 (8.2%)	1.48 (0.25)	0.85 [0.49; 0.95]	2.09 [1.35; 3.23]	0.0008	0.2073
Placebo + ADT	51	43 (84.3%)	8 (15.7%)	5.46 (0.71)	4.24 [1.38; 5.91]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:40

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Low Disease Volume Population	1412.7 (7,696)	1156.9 (5,113)	1504.52 (95.77) [1327.54 ; 1705.08]	1200.16 (77.26) [1057.50 ; 1362.07]	1.25 [1.05 ; 1.50] p=0.0129 [1]
Age Groups					
<75 years	1471.7 (6,106)	1149.2 (3,979)	1589.11 (113.97) [1379.95 ; 1829.98]	1180.31 (85.10) [1024.19 ; 1360.22]	1.35 [1.10 ; 1.64] p=0.0037 [1]
>=75 years	1224.3 (1,590)	1184.8 (1,134)	1248.57 (169.51) [953.64 ; 1634.70]	1266.38 (176.97) [959.65 ; 1671.16]	0.99 [0.67 ; 1.45] p=0.9422 [1]
Interaction p-value					p=0.1407
Geographic Regions					
North America	2839.8 (2,439)	2241.9 (2,308)	2775.52 (419.12) [2055.66 ; 3747.45]	2291.56 (295.22) [1773.73 ; 2960.56]	1.21 [0.82 ; 1.80] p=0.3371 [1]
European Union	2139.0 (1,368)	1206.8 (577)	2057.22 (315.14) [1512.80 ; 2797.58]	1179.69 (199.49) [840.22 ; 1656.30]	1.74 [1.10 ; 2.76] p=0.0183 [1]
Rest of the World	984.8 (3,889)	765.1 (2,228)	1043.38 (65.53) [922.00 ; 1180.74]	772.84 (51.71) [677.43 ; 881.68]	1.35 [1.13 ; 1.62] p=0.0012 [1]
Interaction p-value					p=0.4210

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:34:59

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Low Disease Volume Population	1403.9 (7,648)	1151.5 (5,089)	1496.47 (95.62) [1319.82 ; 1696.76]	1194.16 (77.15) [1051.72 ; 1355.89]	1.25 [1.05 ; 1.50] p=0.0134 [1]
Age Groups					
<75 years	1463.1 (6,070)	1143.4 (3,959)	1582.41 (114.08) [1373.12 ; 1823.61]	1174.83 (85.14) [1018.69 ; 1354.90]	1.35 [1.10 ; 1.65] p=0.0038 [1]
>=75 years	1215.0 (1,578)	1180.6 (1,130)	1236.70 (167.77) [944.79 ; 1618.81]	1258.38 (175.69) [953.82 ; 1660.18]	0.98 [0.67 ; 1.45] p=0.9291 [1]
Interaction p-value					p=0.1374
Geographic Regions					
North America	2836.3 (2,436)	2240.0 (2,306)	2772.23 (418.61) [2053.25 ; 3742.98]	2285.96 (294.47) [1769.44 ; 2953.25]	1.21 [0.82 ; 1.80] p=0.3339 [1]
European Union	2112.4 (1,351)	1206.8 (577)	2040.90 (311.92) [1501.87 ; 2773.41]	1179.78 (198.94) [841.10 ; 1654.84]	1.73 [1.10 ; 2.73] p=0.0196 [1]
Rest of the World	977.7 (3,861)	757.6 (2,206)	1036.08 (65.45) [914.88 ; 1173.33]	765.25 (51.52) [670.24 ; 873.72]	1.35 [1.13 ; 1.62] p=0.0012 [1]
Interaction p-value					p=0.4431

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:34:59

Anhang 4-FF: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie ARCHES

TABLE 4.4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – NCI-CTCAE>=3 (Severe) Treatment Emergent Adverse Events (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	30 (21.0%)	113 (79.0%)	18.31 (0.63)	NE [21.98; NE]	0.80 [0.48; 1.33]	0.3875	0.7856
Placebo + ADT	121	30 (24.8%)	91 (75.2%)	12.21 (0.44)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	14.11 (0.86)	NE [17.35; NE]	0.92 [0.44; 1.92]	0.8332	0.7856
Placebo + ADT	53	16 (30.2%)	37 (69.8%)	12.31 (0.60)	NE [14.36; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	10.84 (0.50)	NE [NE; NE]	1.40 [0.26; 7.66]	0.6972	0.7911
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	13.98 (0.52)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	24 (21.8%)	86 (78.2%)	18.13 (0.73)	NE [21.98; NE]	0.77 [0.44; 1.34]	0.3545	0.7911
Placebo + ADT	98	27 (27.6%)	71 (72.4%)	12.11 (0.50)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	13.62 (0.90)	NE [17.35; NE]	0.90 [0.45; 1.80]	0.7638	0.7911
Placebo + ADT	51	17 (33.3%)	34 (66.7%)	10.99 (0.64)	NE [11.66; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:41

TABLE 4.4.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – NCI-CTCAE>=3 (Severe) Treatment Emergent Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF (Low Volume)

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	143	29 (20.3%)	114 (79.7%)	18.43 (0.62)	NE [21.98; NE]	0.87 [0.51; 1.46]	0.5912	0.8294
Placebo + ADT	121	27 (22.3%)	94 (77.7%)	12.46 (0.43)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	14.35 (0.84)	NE [17.35; NE]	0.98 [0.45; 2.12]	0.9599	0.8294
Placebo + ADT	53	14 (26.4%)	39 (73.6%)	12.45 (0.60)	NE [14.55; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	10.84 (0.50)	NE [NE; NE]	2.73 [0.30; 24.44]	0.3503	0.4828
Placebo + ADT	25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	6.47 (NE)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	22 (20.0%)	88 (80.0%)	18.43 (0.72)	NE [21.98; NE]	0.77 [0.43; 1.36]	0.3621	0.4828
Placebo + ADT	98	25 (25.5%)	73 (74.5%)	12.34 (0.48)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	13.62 (0.90)	NE [17.35; NE]	1.03 [0.50; 2.12]	0.9297	0.4828
Placebo + ADT	51	15 (29.4%)	36 (70.6%)	11.25 (0.64)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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.
The coding dictionary was MedDRA V21.0. Grading was done using NCI-CTCAE v4.03.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE = standard error; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; NCI=national cancer institute; NE=not estimated.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:42

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 Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Low Disease Volume Population	49.2 (268)	40.5 (179)	61.12 (8.54) [46.44 ; 80.45]	46.05 (6.64) [34.69 ; 61.14]	1.33 [0.90 ; 1.97] p=0.1582 [1]
Age Groups					
<75 years	48.9 (203)	39.3 (136)	65.35 (11.58) [46.11 ; 92.62]	44.29 (7.92) [31.15 ; 62.96]	1.48 [0.90 ; 2.42] p=0.1223 [1]
>=75 years	50.0 (65)	44.9 (43)	53.71 (11.29) [35.40 ; 81.50]	51.16 (11.93) [32.21 ; 81.27]	1.05 [0.56 ; 1.95] p=0.8770 [1]
Interaction p-value					p=0.4681
Geographic Regions					
North America	78.0 (67)	68.0 (70)	95.69 (34.59) [46.64 ; 196.33]	79.59 (24.65) [43.00 ; 147.32]	1.20 [0.47 ; 3.10] p=0.6996 [1]
European Union	73.5 (47)	64.8 (31)	104.87 (40.95) [47.90 ; 229.60]	63.60 (24.97) [28.92 ; 139.84]	1.65 [0.54 ; 5.02] p=0.3712 [1]
Rest of the World	39.0 (154)	26.8 (78)	44.38 (6.47) [33.31 ; 59.14]	29.36 (5.03) [20.95 ; 41.14]	1.51 [0.97 ; 2.35] p=0.0664 [1]
Interaction p-value					p=0.8434

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:49

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 Low Disease Volume population.

Table page 2 of 13.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events excluding Progression Events					
Low Disease Volume Population	48.8 (266)	38.9 (172)	60.80 (8.55) [46.11 ; 80.18]	44.15 (6.44) [33.15 ; 58.81]	1.38 [0.93 ; 2.05] p=0.1140 [1]
Age Groups					
<75 years	48.9 (203)	37.5 (130)	65.39 (11.61) [46.11 ; 92.73]	42.05 (7.58) [29.49 ; 59.95]	1.56 [0.95 ; 2.55] p=0.0811 [1]
>=75 years	48.5 (63)	43.9 (42)	52.20 (11.18) [34.12 ; 79.86]	50.29 (11.93) [31.41 ; 80.51]	1.04 [0.55 ; 1.95] p=0.9071 [1]
Interaction p-value					p=0.3908
Geographic Regions					
North America	78.0 (67)	68.0 (70)	95.69 (34.59) [46.64 ; 196.33]	79.59 (24.65) [43.00 ; 147.32]	1.20 [0.47 ; 3.10] p=0.6996 [1]
European Union	71.9 (46)	64.8 (31)	102.77 (40.15) [46.93 ; 225.06]	63.61 (24.88) [29.01 ; 139.45]	1.62 [0.53 ; 4.91] p=0.3900 [1]
Rest of the World	38.7 (153)	24.4 (71)	44.08 (6.42) [33.09 ; 58.71]	26.45 (4.63) [18.75 ; 37.33]	1.67 [1.07 ; 2.60] p=0.0252 [1]
Interaction p-value					p=0.7532

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:35:49

Anhang 4-GG: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie ARCHES

TABLE 4.2.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Serious Adverse Events (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	20 (14.0%)	123 (86.0%)	20.36 (0.52)	NE [21.98; NE]	0.70 [0.38; 1.31]	0.2643	0.6947
Placebo + ADT	121	21 (17.4%)	100 (82.6%)	13.28 (0.34)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	10.07 (0.33)	NE [NE; NE]	0.59 [0.26; 1.32]	0.1940	0.6947
Placebo + ADT	53	17 (32.1%)	36 (67.9%)	16.49 (1.00)	21.13 [14.36; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	4 (12.1%)	29 (87.9%)	17.45 (0.70)	NE [18.50; NE]	0.73 [0.18; 2.96]	0.6574	0.9926
Placebo + ADT	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	19.09 (1.28)	NE [21.13; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	16 (14.5%)	94 (85.5%)	20.21 (0.62)	22.70 [21.98; NE]	0.63 [0.32; 1.24]	0.1753	0.9926
Placebo + ADT	98	20 (20.4%)	78 (79.6%)	13.15 (0.39)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	10.15 (0.32)	NE [NE; NE]	0.62 [0.27; 1.44]	0.2657	0.9926
Placebo + ADT	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	11.93 (0.55)	NE [13.80; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:38

TABLE 4.2.2.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Serious Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF (Low Volume)

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	143	16 (11.2%)	127 (88.8%)	20.82 (0.48)	NE [21.98; NE]	0.70 [0.35; 1.40]	0.3148	0.8027
Placebo + ADT	121	17 (14.0%)	104 (86.0%)	13.56 (0.32)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	8 (16.3%)	41 (83.7%)	10.18 (0.32)	NE [NE; NE]	0.84 [0.34; 2.09]	0.7071	0.8027
Placebo + ADT	53	11 (20.8%)	42 (79.2%)	13.31 (0.47)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	12.83 (0.43)	NE [NE; NE]	0.97 [0.16; 5.79]	0.9694	0.7788
Placebo + ADT	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)	9.88 (0.56)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	12 (10.9%)	98 (89.1%)	20.81 (0.57)	22.70 [21.98; NE]	0.57 [0.26; 1.24]	0.1508	0.7788
Placebo + ADT	98	16 (16.3%)	82 (83.7%)	13.52 (0.35)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	10.15 (0.32)	NE [NE; NE]	0.93 [0.38; 2.29]	0.8749	0.7788
Placebo + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	12.64 (0.46)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:39

TABLE 4.1.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment-Emergent Serious Adverse Events (Months) - mSAF (Low Volume)

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	152	47 (30.9%)	105 (69.1%)	36.84 (1.46)	NE [48.33; NE]	1.40 [0.88; 2.21]	0.1524	0.7859
Conventional NSAA + ADT	152	30 (19.7%)	122 (80.3%)	33.42 (0.99)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	25 (49.0%)	26 (51.0%)	25.86 (2.05)	31.54 [19.55; NE]	1.21 [0.65; 2.25]	0.5447	0.7859
Conventional NSAA + ADT	48	17 (35.4%)	31 (64.6%)	27.68 (2.07)	37.19 [22.60; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	8 (22.2%)	28 (77.8%)	32.84 (1.89)	NE [36.34; NE]	0.88 [0.35; 2.26]	0.7972	0.5002
Conventional NSAA + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	33.66 (1.76)	39.13 [37.19; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	25.30 (2.14)	NE [22.01; NE]	2.40 [0.65; 8.93]	0.1767	0.5002
Conventional NSAA + ADT	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	24.91 (1.31)	NE [26.48; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	55 (40.1%)	82 (59.9%)	33.85 (1.60)	NE [38.64; NE]	1.33 [0.87; 2.05]	0.1862	0.5002
Conventional NSAA + ADT	125	34 (27.2%)	91 (72.8%)	29.94 (1.14)	NE [37.13; NE]			

Note(s): (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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:04

TABLE 4.2.2.: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment-Emergent Serious Adverse Events (Months) - Progression-adjusted Analysis - mSAF (Low Volume)

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	152	46 (30.3%)	106 (69.7%)	37.09 (1.45)	NE [48.33; NE]	1.46 [0.91; 2.34]	0.1122	0.6809
Conventional NSAA + ADT	152	28 (18.4%)	124 (81.6%)	33.77 (0.97)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	51	25 (49.0%)	26 (51.0%)	26.23 (2.01)	30.13 [20.47; NE]	1.18 [0.64; 2.19]	0.5980	0.6809
Conventional NSAA + ADT	48	17 (35.4%)	31 (64.6%)	27.67 (2.07)	37.13 [22.60; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	36	8 (22.2%)	28 (77.8%)	32.84 (1.89)	NE [36.34; NE]	0.88 [0.35; 2.26]	0.7972	0.4981
Conventional NSAA + ADT	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	33.66 (1.76)	39.13 [37.19; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	25.30 (2.14)	NE [22.01; NE]	2.40 [0.65; 8.93]	0.1767	0.4981
Conventional NSAA + ADT	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	24.91 (1.31)	NE [26.48; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	137	54 (39.4%)	83 (60.6%)	34.23 (1.59)	NE [39.79; NE]	1.38 [0.89; 2.13]	0.1512	0.4981
Conventional NSAA + ADT	125	32 (25.6%)	93 (74.4%)	30.33 (1.13)	NE [37.13; NE]			

Note(s): (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 Conventional 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.
ADT=androgen deprivation therapy; CI=confidence interval; SE=standard error; NE=not estimated; NSAA=non-steroidal anti-androgen.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 28FEB2019
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Tuesday, April 14, 2020 at 17:05:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Meta-Analyse

Siehe Anhang 4-DD “Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“

Anhang 4-HH: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschter Ereignisse“

Studie ARCHES

TABLE 4.5.2: Time to First Event Analysis by Subgroups – Treatment Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Treatment (Months) - mSAF (Low Volume)

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	143	6 (4.2%)	137 (95.8%)	10.59 (0.16)	NE [NE; NE]	1.01 [0.31; 3.31]	0.9851	0.7561
Placebo + ADT	121	5 (4.1%)	116 (95.9%)	14.37 (0.23)	NE [NE; NE]			
>=75								
Enzalutamide + ADT	49	5 (10.2%)	44 (89.8%)	10.42 (0.28)	NE [NE; NE]	0.79 [0.25; 2.50]	0.6924	0.7561
Placebo + ADT	53	7 (13.2%)	46 (86.8%)	13.60 (0.48)	NE [NE; NE]			
Geographic Region								
North America								
Enzalutamide + ADT	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	8.51 (NE)	NE [NE; NE]	0.17 [0.02; 1.56]	0.0772	0.2561
Placebo + ADT	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	12.76 (1.00)	NE [NE; NE]			
European Union								
Enzalutamide + ADT	110	7 (6.4%)	103 (93.6%)	5.12 (0.08)	NE [NE; NE]	1.06 [0.36; 3.16]	0.9150	0.2561
Placebo + ADT	98	6 (6.1%)	92 (93.9%)	14.37 (0.24)	NE [NE; NE]			
Rest of the World								
Enzalutamide + ADT	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	10.72 (0.23)	NE [NE; NE]	1.50 [0.25; 9.01]	0.6564	0.2561
Placebo + ADT	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	9.67 (0.26)	NE [NE; NE]			

Note(s): (a) Number of subjects in the 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 favoring the enzalutamide 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; SE = standard error; NE=not estimated.
The coding dictionary was MedDRA V21.0.
Source Data: SATTE_LV. Analysis Cut Off date: 14OCT2018
[\03. Biostatistics\02.Analysis\02.Production\Tables\TTESUBG.sas] run Wednesday, April 8, 2020 at 13:50:42

TABLE 7.9: Incidence Rates of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal of Treatment - Overall and by Subgroups - mSAF Low Disease Volume population.

Adverse Event (SOC/PT) Subgroups	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Enzalutamide + ADT	Crude Event Rates per 100 patient-year Rate (#AE) Conventional NSAA + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Enzalutamide + ADT	Event Rate per 100 patient-year: mean (SE) [95% CI] Conventional NSAA + ADT	Incidence Rate Ratio [95% CI], p-value
All Adverse Events					
Low Disease Volume Population	2.2 (12)	0.7 (3)	2.20 (0.64) [1.25 ; 3.88]	0.68 (0.39) [0.22 ; 2.11]	3.25 [0.91 ; 11.54] p=0.0690 [2]
Age Groups					
<75 years	1.4 (6)	0.3 (1)	1.45 (0.59) [0.65 ; 3.23]	0.29 (0.29) [0.04 ; 2.07]	5.01 [0.60 ; 41.95] p=0.1369 [2]
>=75 years	4.6 (6)	2.1 (2)	4.62 (1.88) [2.05 ; 10.38]	2.09 (1.48) [0.51 ; 8.50]	2.21 [0.44 ; 11.18] p=0.3336 [2]
Interaction p-value					p=0.5464
Geographic Regions					
North America	2.3 (2)	1.0 (1)	2.33 (1.65) [0.57 ; 9.49]	0.97 (0.97) [0.13 ; 7.09]	2.40 [0.21 ; 27.37] p=0.4772 [2]
European Union	4.7 (3)	0	--	--	Model not estimable
Rest of the World	1.8 (7)	0.7 (2)	1.77 (0.67) [0.84 ; 3.73]	0.69 (0.49) [0.17 ; 2.76]	2.58 [0.53 ; 12.51] p=0.2381 [2]
Interaction p-value					p=0.9599

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 Thursday, April 16, 2020 at 9:40:27