

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Darolutamid (Nubeqa®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung erwachsener Männer mit einem  
metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom  
(mHSPC)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	73
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	76
4.3.1.3.1.2 Symptomatische skelettale Ereignisse – RCT.....	80

4.3.1.3.1.3	Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben – RCT .....	85
4.3.1.3.1.4	Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression – RCT .....	88
4.3.1.3.1.5	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – RCT .....	94
4.3.1.3.1.6	Initiierung einer Opioidtherapie – RCT .....	99
4.3.1.3.1.7	Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) – RCT .....	102
4.3.1.3.1.8	Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung – RCT .....	107
4.3.1.3.1.9	Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom – RCT	110
4.3.1.3.1.10	FPSI-17 Gesamtscore – RCT .....	114
4.3.1.3.1.11	Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) – RCT .....	120
4.3.1.3.1.12	Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) – RCT .....	126
4.3.1.3.1.13	Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) – RCT .....	132
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	138
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	183
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....	211
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	211
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	211
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	211
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	212
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	212
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	213
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	215
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	215
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	215
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	215
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	216
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	217
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	217
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	218
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	219
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	219
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	219
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	220
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	220
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	220
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	221
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	221
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	221
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	221
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	222

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	237
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	237
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	237
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	237
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	238
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	238
4.6	Referenzliste.....	239
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>243</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>246</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>248</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>249</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>273</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>283</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen .....</b>		<b>299</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit .....	23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographie und allgemeine Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS).....	64
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauern in Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	66
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	77
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	78
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	79
Tabelle 4-21: Operationalisierung von symptomatischen skelettalen Ereignissen.....	81
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-23: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	82
Tabelle 4-24: Operationalisierung von symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben .....	85
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-26: Ergebnisse für symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression .....	89
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	93
Tabelle 4-31: Operationalisierung von stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) .....	95
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-33: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS).....	96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	97
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Initiierung einer Opioidtherapie.....	99
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer Opioidtherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Initiierung einer Opioidtherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	101
Tabelle 4-38: Operationalisierung von krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P).....	103
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS) .....	104

Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	105
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung.....	107
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	109
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom.....	111
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	113
Tabelle 4-48: Operationalisierung von FPSI-17 Gesamtscore.....	115
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FPSI-17 Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FPSI-17 Gesamtscores nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS) .....	116
Tabelle 4-51: Ergebnisse für mittlere Veränderung vom FPSI-17 Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	118
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB).....	121
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS).....	122
Tabelle 4-55: Ergebnisse für mittlere Veränderung von Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)....	124
Tabelle 4-56: Operationalisierung von krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) .....	127
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der krankheitsbezogenen emotionalen Symptome (FPSI-DRS-E) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS).....	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für mittlere Veränderung von krankheitsbezogenen emotionalen Symptomen (FPSI-DRS-E) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	130
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE).....	133
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS) .....	134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für mittlere Veränderung von Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	136
Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	139
Tabelle 4-65: Definition der unerwünschten Ereignisse vom speziellem Interesse.....	140
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	143
Tabelle 4-68: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	153
Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	155
Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	157
Tabelle 4-71: Ergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	159
Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS).....	160
Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	177
Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS) .....	179
Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	187
Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die RCT ARASENS.....	188
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF).....	198
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF).....	199
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF) .....	201
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF).....	203
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF).....	205
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF).....	206



Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF) .....	207
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für häufige UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF) .....	210
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	212
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	213
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	213
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	214
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	214
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	216
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	217
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	217
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	218
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	220
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-96: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	232
Tabelle 4-97: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit .....	233
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	237
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARASENS.....	273
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARASENS.....	284

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie ARASENS, FAS) .....	79
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skelettale Ereignisse (ARASENS-Studie, FAS) .....	84
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben (Studie ARASENS, FAS).....	87
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression (Studie ARASENS, FAS) .....	92
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) (Studie ARASENS, FAS).....	98
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Initiierung einer Opioidtherapie (Studie ARASENS, FAS).....	101
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) (Studie ARASENS, FAS).....	106
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung (Studie ARASENS, FAS).....	109
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Studie ARASENS, FAS) .....	113
Abbildung 4-11: Verlaufskurve für FPSI-17 Gesamtscore (Studie ARASENS, FAS) .....	119
Abbildung 4-12: Verlaufskurve für Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) (Studie ARASENS, FAS).....	125
Abbildung 4-13: Verlaufskurve für krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) (Studie ARASENS, FAS).....	131
Abbildung 4-14: Verlaufskurve für Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) (Studie ARASENS, FAS).....	137
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE (Studie ARASENS, FAS).....	144
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten SUE (Studie ARASENS, FAS).....	145
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Studie ARASENS, FAS) .....	146
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten nicht-schwere UE (CTCAE-Grad $< 3$ ) (Studie ARASENS, FAS).....	147
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten (Studie ARASENS, FAS).....	148
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo führten (Studie ARASENS, FAS).....	149

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Docetaxel führten (Studie ARASENS, FAS).....	150
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS).....	151
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS).....	152
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS) .....	153

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	UE von besonderem Interesse
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS/AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CRF	Case Report Formular
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiotherapy)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
eCRF	Elektronisches Case Report Formular
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FAS	Full Analysis Set
FPSI-17	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index 17

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FPSI-DRS-P/E	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-krankheitsbezogene körperliche/emotionale Symptome (Disease-related Symptoms-Physical/Emotional)
FPSI-FWB	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Funktion und Wohlbefinden
FPSI-TSE	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Treatment Side Effects
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin Releasing Hormon)
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
mCSPC	Metastasiertes kastrationssensitives Prostatakarzinom (Metastatic Castrate-sensitive Prostate Cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
MID	Minimal Important Difference
MLG	MedDRA Labeling Grouping
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
N.D.	Nicht durchgeführt
N.E.	Nicht erreicht
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCWG	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
REML	Eingeschränktes Maximum-Likelihood (Restricted Maximum Likelihood)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDG	Standardized Drug Grouping
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TNM	Tumor Lymphknoten Metastasen (Tumour Node Metastasis)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSE	Treatment Side Effects
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
U/L	Einheit (Unit) pro Liter
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
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 4.5)

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

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Im vorliegenden Dossier soll der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Darolutamid zusätzlich zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) und Docetaxel im Vergleich zu ADT + Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) dargestellt werden.

Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, wurde bereits mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid festgestellt.

Entsprechend der Erweiterung der Zulassung vom 27. Februar 2023 wird Darolutamid zusätzlich zu ADT und Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC angewendet.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Die Docetaxel-Gabe sollte innerhalb von 6 Wochen nach der Darolutamid-Behandlung beginnen. Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage für 6 Zyklen intravenös verabreicht. Als Begleitmedikation können zu Docetaxel zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden. Zudem wird eine konventionelle ADT in Form einer operativen (Orchiektomie) oder medikamentösen Kastration (Gonadotropin Releasing Hormon [GnRH]-Agonisten/Antagonisten) durchgeführt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Auswahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand [nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/ Weltgesundheitsorganisation (WHO) 0-1])“ herangezogen.

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität/Symptomatik
  - Symptomatische skelettale Ereignisse
  - Kombiniertes Endpunkt Schmerzprogression
  - Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FPSI-17 Gesamtscore
  - Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)
  - Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)
- Verträglichkeit und Sicherheit
  - Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Des Weiteren werden folgende Endpunkte aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben
- Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)
- Initiierung einer Opioidtherapie
- Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ein direkter Vergleich basierend auf der ARASENS-Studie vorgenommen, bei der es sich um eine randomisierte klinische Studie (RCT) handelt, die – aufgrund ihres Designs – die höchste Ergebnissicherheit bietet.

### Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid wurden umfassende systematische Suchen in bibliografischen Datenbanken, in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA nach RCT durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von BAYER durchgeführten Studien sowie Studien, an denen BAYER finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in der Indikation mHSPC wurden klinisch relevante Studien anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt:

1. *Patientenpopulation*: Erwachsene Männer mit mHSPC
2. *Intervention*: Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT + Docetaxel gemäß Angaben in der entsprechenden Fachinformation
3. *Vergleichstherapie*: ADT + Docetaxel
4. *Endpunkte*: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien zu Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet

5. *Studientyp*: RCT
6. *Studiendauer*: Keine Einschränkung
7. *Publikationstyp*: Vollpublikationen oder Studienberichte, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügen, oder Ergebnisberichte aus Studienregistern

Die Ausschlussgründe entsprechen jeweils den nicht erfüllten Einschlusskriterien.

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

Die eingeschlossenen Studien werden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT + Docetaxel gegenüber der ZVT erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARASENS, in die 1.305 Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen wurden. Alle Patienten hatten maximal 12 Wochen vor Randomisierung mit der ADT begonnen und erhielten nach Studienbeginn 6 Zyklen Docetaxel. Damit wurde in dieser direkt vergleichenden Studie die vom G-BA festgelegte ZVT ADT + Docetaxel in vollem Umfang umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie und der betrachteten Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als hoch eingeschätzt, so dass aus den Daten der Studie ein Hinweis abgeleitet werden kann.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da in diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist. Beim mHSPC handelt es sich demnach um eine palliative Therapiesituation. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in diesem Stadium das wichtigste Therapieziel dar, das für die Patienten eine sehr hohe Relevanz hat.

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel verstarben 35,2% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel verstarben 46,5% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben betrug 48,9 Monate. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,675 [0,568; 0,801]; p-Wert: <0,0001). Gegenüber Docetaxel (+ ADT), einem bisherigen Behandlungsstandard gemäß S3-Leitlinie, wurde das Mortalitätsrisiko um 32,5% reduziert. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer

erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen dar.

#### *Fazit der Endpunktkategorie Mortalität*

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Basis der erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer palliativen Therapiesituation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### **Morbidität**

##### *Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis*

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierungen. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom.

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis bei 14,6% der Patienten auf und unter Placebo + ADT + Docetaxel bei 16,5% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,712 [0,539; 0,940]; p-Wert: 0,0162).

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

##### *Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression*

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen sehr hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen, insbesondere im Skelettsystem, auf und führen zu einem hohen Leidensdruck und damit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen. Da es durch die Schmerzprogression zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann, wird die Schmerzprogression als ein schweres Symptom angesehen.

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat eine Schmerzprogression bei 32,3% der Patienten auf und unter Placebo + ADT + Docetaxel bei 35,8% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,791 [0,655; 0,954]; p-Wert: 0,0138).

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Schmerzprogression somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)*

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Fazit der Endpunktkategorie Morbidität*

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis der Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse und Schmerzprogression ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *FPSI-17 Gesamtscore*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen, wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert.

Für den Endpunkt FPSI-17 Gesamtscore zeigte sich in der ARASENS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Darolutamid, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten (standardisierte Mittelwertdifferenz [SMWD] [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,24]; p-Wert: 0,0240). Auch wenn die Irrelevanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung nicht erreicht wurde, stellt der Erhalt der Lebensqualität einen wichtigen Therapieerfolg für den Patienten dar.

Für den Endpunkt FPSI-17 Gesamtscore ist der Zusatznutzen nicht belegt.

##### *Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)*

Für die Subskala FPSI-FWB (Lebenslust, Lebensqualität) des FPSI-17 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt FPSI-FWB ist der Zusatznutzen nicht belegt.

##### *Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)*

Für den Endpunkt krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]; p-Wert: 0,0360).

Für den Endpunkt emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Fazit der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung. Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel stellt der Erhalt der Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, einen wichtigen Therapieerfolg für den Patienten dar, auch wenn die Irrelevanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität nicht überschritten wurde.

Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass sich diese unter der Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel nicht von einer Behandlung mit ADT + Docetaxel unterscheidet. Es ergibt sich demnach **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** für Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### *Sicherheit und Verträglichkeit*

##### *Gesamtraten UE*

Bei den unerwünschten Ereignissen (UE) zeigte sich, dass Darolutamid + ADT + Docetaxel gut verträglich ist und sich in den Gesamtraten nicht statistisch signifikant von der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, SUE, schwerer UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

##### *Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)*

Für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,11 [0,00; 0,23]; p-Wert: 0,0445).

#### *Fazit der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit*

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel erhöht sich das Gesamtrisiko von UE gegenüber der Vergleichstherapie ADT und Docetaxel nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar und bestätigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid. Auch wenn sich bei einer Detailbetrachtung der UE vereinzelt Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Darolutamid, zeigten, ergibt sich in der Gesamtschau für die Sicherheit und Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch Schaden.

Insgesamt sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar, so dass zusammenfassend **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie besteht.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	HR: 0,675 [0,568; 0,801] p<0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis <sup>a</sup>	HR:0,712 [0,539; 0,940] p=0,0162	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schmerzprogression <sup>a</sup>	HR: 0,791 [0,655; 0,954] p=0,0138	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P)	HR: 1,043 [0,894; 1,217] p=0,5854	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FPSI-17 Gesamtscore	SMWD <sup>b</sup> : 0,13 [0,02; 0,24]; p=0,0240	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	SMWD <sup>b</sup> : 0,04 [-0,07; 0,16]; p=0,4377	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	SMWD <sup>b</sup> : 0,12 [0,01; 0,23] p=0,0360	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom</p> <p>b: Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD &gt;0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>c: Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht überschritten. Ein HR &lt;1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Nebenwirkungen der Behandlung</b>		
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	SMWD <sup>a</sup> : 0,11 [0,00; 0,23] p=0,0445	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
<b>Gesamtraten UE</b>		
Gesamtrate UE	0,967 [0,867; 1,078] 0,5312	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
SUE	0,938 [0,795; 1,107] 0,4471	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,970 [0,851; 1,106] 0,6459	Kein Zusatznutzen und kein Schaden



Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten	0,954 [0,738; 1,233] 0,7189	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
<p>a. Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD &gt;0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>b: Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht überschritten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

### Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Bei der Behandlung von mHSPC-Patienten mit Darolutamid +ADT + Docetaxel handelt es sich auf Grund der Kombination Androgenrezeptor-abhängiger und –unabhängiger Wirkmechanismen um eine besonders wirksame Therapie mit einem guten Sicherheitsprofil.

Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel verlängert signifikant das Gesamtüberleben der Patienten mit mHSPC gegenüber einer Behandlung mit ADT und Docetaxel, einem bisherigen Therapiestandard. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die Darolutamid +ADT + Docetaxel erhielten, war in der ARASENS-Studie gegenüber ADT + Docetaxel um 32,5% reduziert. Auch bei der krankheitsbedingten Symptomatik erwies sich Darolutamid + ADT + Docetaxel als hochwirksam; sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen war deutlich verlängert.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, spielt gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.

Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie ADT + Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von UE in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies lässt sich auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückführen.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in den Bereichen Mortalität und Morbidität/Symptomatik, die auch klinisch relevant sind, sowie einer insgesamt vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid + ADT + Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie ADT + Docetaxel.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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.*

Im vorliegenden Dossier soll der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT + Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC dargestellt werden:

### Hintergrund

Darolutamid (NUBEQA®) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Am 27. März 2020 wurde Darolutamid von der Europäischen Kommission erstmals zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [1]. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2020-05-01-D-543) stellte der G-BA mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest [2].

Basierend auf der randomisierten, placebokontrollierten ARASENS-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid zusätzlich zu einer ADT und Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC gezeigt werden; infolgedessen erweiterte

die Europäische Kommission am 27. Februar 2023 die Zulassung für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT.

### **Patientenpopulation**

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation ergibt sich aus der Indikationserweiterung von Darolutamid und umfasst erwachsene Männer mit mHSPC [1].

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Darolutamid + ADT + Docetaxel. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Die erste Docetaxel-Gabe sollte innerhalb von 6 Wochen nach der Darolutamid-Behandlung beginnen [1]. Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage für 6 Zyklen intravenös verabreicht [3]. Als Begleitmedikation können zu Docetaxel zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden [3]. Zudem wird eine konventionelle ADT in Form einer operativen (Orchiektomie) oder medikamentösen Kastration (GnRH-Agonisten/Antagonisten) durchgeführt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die vom G-BA in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Auswahl gestellte ZVT „konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand [nach ECOG/WHO 0-1])“ herangezogen [4]. Weitere Angaben zur ZVT sind Modul 3, Abschnitt 3.1 zu entnehmen.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT + Docetaxel werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet des mHSPC abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

### **Studientyp**

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ein direkter Vergleich basierend auf der ARASENS-Studie vorgenommen, bei der es sich um eine RCT handelt, die – aufgrund ihres Designs – die höchste Ergebnissicherheit bietet.

#### **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.*

In Tabelle 4-3 wurden die Charakteristika von Studien dargestellt, die grundsätzlich als geeignet zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 gesehen werden. Zur Identifikation entsprechender Studien wurde eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für RCT wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen  Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
<b>Intervention</b>	Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT + Docetaxel gemäß Angaben in der entsprechenden Fachinformation	Andere Intervention	A2 andere Intervention
<b>Vergleichstherapie</b>	ADT + Docetaxel	Monotherapien oder andere Kombinationen	A3 andere Vergleichstherapie
<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien zu Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
<b>Studientypen</b>	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikationen oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Congress Abstracts)  Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikationstyp
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

### 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 systematische bibliografische Recherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Darolutamid zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom

G-BA bestimmten ZVT ADT + Docetaxel ermöglichen. Die Suche erfolgte über die Suchplattform OVID® und umfasste die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-A). Alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die im Zuge der beschriebenen Recherche durchsuchte CENTRAL-Datenbank enthält mitunter Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Quellen wurden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht und zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet. Da Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien selbst jedoch keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, wurden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Darolutamid zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten ZVT ADT + Docetaxel ermöglichen. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B). Alle identifizierten Studienregistereinträge wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) sowie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu



Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. 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 Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasste eine Stichwortsuche nach „Darolutamid“ und „Nubeqa“ sowie eine Suche nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

#### **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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die im Zuge der systematischen Recherche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der relevanten RCT ARASENS und anschließend separat für jeden Endpunkt. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus dem Studienbericht, Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (SAP).

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ sind nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierte vergleichende Studie eingeschlossen wurde.

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasste:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisunabhängige Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Des Weiteren wurde die relevante RCT ARASENS anhand des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Auf Studienebene wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Verzerrungsaspekte das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial wurde angenommen, wenn sich bei Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls

dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

## 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, SAP und Studienbericht wurden alle Informationen zum Studiendesign und –methodik extrahiert und in den vorgegebenen und erforderlichen Tabellen in Modul 4 A des Dossiers dokumentiert.

Die Tabelle 4-99 zu Design und Methodik (Item 2b-14) der eingeschlossenen Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements ausgefüllt.

### 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

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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.*

### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in der Nutzenbewertung relevanten RCT ARASENS wurden folgende demographische, allgemeine und krankheitsspezifische Merkmale berücksichtigt:

- Alter
- Abstammung
- Ethnizität
- Geografische Region
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Nierenfunktion – Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
- Leberfunktion
- Ausmaß der Erkrankung
- Alkalische Phosphatase (ALP)
- Stadium des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose
- Gleason-Score zur initialen Diagnose
- Prostataspezifisches Antigen (PSA)
- ECOG-Performance Status (PS)
- Testosteron

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die Validität und Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind im Folgenden dargestellt. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität/Symptomatik
  - Symptomatische skelettale Ereignisse
  - Kombiniertes Endpunkt Schmerzprogression
  - Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FPSI-17 Gesamtscore
  - Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)
  - Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)
- Verträglichkeit und Sicherheit
  - Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Des Weiteren werden folgende Endpunkte aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt:

- Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben
- Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)
- Initiierung einer Opioidtherapie
- Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Da diese Endpunkte jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß VerfO des G-BA herangezogen werden, wird hier auf die Darstellung der Patientenrelevanz verzichtet. Die Operationalisierung findet sich in den entsprechenden Unterabschnitten von 4.3.1.3.1.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARASENS-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 zu finden.

#### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da in diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist. Beim mHSPC handelt es sich demnach um eine palliative Therapiesituation [5]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in diesem Stadium das wichtigste Therapieziel dar und hat daher für die Patienten eine sehr hohe Relevanz [6-11]. Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein harter Studienendpunkt mit evidenter, unzweifelhafter Patientenrelevanz. Auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) weist in § 5 Absatz 7 darauf hin, dass eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von großer Bedeutung für Patienten ist [12].

## **Morbidität/Symptomatik**

### ***Symptomatische skelettale Ereignisse***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses.

Symptomatische skelettale Ereignisse sind:

- Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen (Knochenschmerzen)
- Neue symptomatische, pathologische Knochenbrüche
- Das Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARASENS-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 zu finden.

#### *Patientenrelevanz*

Die Definition und Erhebung des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse bedingen unmittelbar eine hohe Patientenrelevanz. Die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die

durch die Einzelkomponenten erfasst werden, sind in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen. Ein verzögerter Eintritt dieser schwer beeinträchtigenden Symptomatik (z. B. Knochenbrüche oder Kompression des Rückenmarks) hat einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten [13, 14]. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom [15, 16].

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde vom G-BA bereits im ersten Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in der Indikation nmCRPC akzeptiert [2]. Auch gemäß dem erfolgten Beratungsgespräch vom 29. September 2021 zu Darolutamid stuft der G-BA skelettale Ereignisse als patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei Patienten mit mHSPC ein [4].

### ***Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression***

#### *Operationalisierung*

Der kombinierte Endpunkt Schmerzprogression wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem der Patient eine Schmerzprogression erlebte. Schmerzen können über validierte Fragebögen zum Schmerz sowie die Notwendigkeit einer Initiierung einer Opioidtherapie erhoben werden und wurden über die folgenden Einzelkomponenten erfasst:

- BPI-SF Item 3 (gemäß SAP)

Der BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des krebssassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items) [17].

Der Item 3 wird zur Beurteilung der Schmerzintensität (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) herangezogen. Die Schmerzintensität wird anhand einer Skala von 0 bis 10 bewertet (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz).

- Initiierung einer Opioidtherapie

Der Endpunkt Initiierung einer Opioidtherapie wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag der ersten Einnahme einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARASENS-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu finden.

#### *Patientenrelevanz*

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen auf und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [18, 19]. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen [5, 20]. Die Schmerzprogression entspricht demnach bei



Patienten mit mHSPC einem schweren Symptom. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen. Die Vermeidung oder Verringerung von Schmerzen wurde durch den G-BA bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Darolutamid sowie in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als patientenrelevant eingestuft [4, 21].

Zudem erfordert die Behandlung schwerster Schmerzzustände häufig den Einsatz von Opioiden, die einerseits eine hohe Wirksamkeit aufweisen, aber andererseits auch zu schweren Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit, Atemdepression, Sedierung oder auch zu einer Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit weiterer Dosissteigerungen führen [22]. Wenn der Einsatz von Opioiden durch eine effektive Therapie hinausgezögert oder reduziert wird, so ist dies als unmittelbarer Ausdruck der Wirksamkeit gegen tumorbedingte Schmerzen oder gegen schmerzhafte Metastasen zu werten, der Endpunkt ist damit patientenrelevant.

Auswertungen des BPI-SF wurden bereits bei anderen Verfahren zum Prostatakarzinom beschrieben und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [21, 23].

### ***Ergänzend dargestellte Endpunkte***

Weitere in der ARASENS-Studie erhobene Endpunkte in der Kategorie Morbidität/Symptomatik sind „symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben“, „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF Item 3), „Initiierung einer Opioidtherapie“, „Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung“ und „Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom“. Diese werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern in Abschnitt 4.3 lediglich ergänzend dargestellt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FPSI-17***

#### ***Operationalisierung***

Der validierte, krankheitsspezifische Fragebogen FPSI-17 (NCCN FACT-Prostate Symptom Index-17) wurde im Rahmen eines Studienprogramms des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in einem mehrstufigen Prozess entwickelt. Sowohl Patienten als auch in der Indikation erfahrene klinische Experten wurden hinsichtlich der wichtigsten Symptome befragt, mit dem Ziel, die nach Einschätzung Betroffener sowie Behandelnder zentralen Punkte zu ermitteln [24, 25].

Die meisten Items des FPSI-17 sind ebenfalls im Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) enthalten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 17 Fragen und wird neben dem Gesamtscore in vier Subskalen eingeteilt: Disease-Related Symptoms-Physical (DRS-P), Disease-Related Symptoms-Emotional (DRS-E), Treatment Side Effects (TSE), und Function/Well-Being (FWB). Das Zutreffen der einzelnen Aussagen wird vom Patienten jeweils auf einer Ordinalskala von 0 (überhaupt nicht), 1 (ein wenig), 2 (mäßig), 3 (ziemlich) bis 4 (sehr) bewertet.

- FPSI-17 Gesamtscore

Der Endpunkt FPSI-17 Gesamtscore wurde analysiert als mittlere Veränderung von Baseline über die Zeit.

- FPSI-DRS-P (Energielosigkeit, Schmerz, Beschwerden beim Wasserlassen, Gewichtsverlust, Knochenschmerz, Fatigue, Schwäche in den Beinen, schmerzbedingte Einschränkungen, Appetit, Schlafverhalten)

Der Endpunkt FPSI-DRS-P wurde in der ARASENS-Studie präspezifiziert als Zeit ab Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte.

- FPSI-DRS-E (Sorge um die Verschlechterung des Zustands)

Der Endpunkt FPSI-DRS-E wurde analysiert als mittlere Veränderung von Baseline über die Zeit.

- FPSI-FWB (Lebenslust, Lebensqualität)

Der Endpunkt Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) wurde analysiert als mittlere Veränderung von Baseline über die Zeit.

- FPSI-TSE (Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Sexualleben, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen der Behandlung)

Der Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) wurde analysiert als mittlere Veränderung von Baseline über die Zeit.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARASENS-Studie sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 sowie den Abschnitten 4.3.1.3.1.9 bis 4.3.1.3.1.11 zu finden.

#### *Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert [5]. Somit ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß für den Patientennutzen erachtet wird [26]. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spielt gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle [10].

Der Fragebogen FPSI-17 wird als valides Instrument zur Erfassung der patientenberichteten Lebensqualität sowie in seinen Subskalen der krankheitsbezogenen Symptomatik und Verträglichkeit angesehen. Die Subskala DRS-P erfasst anhand von 10 Fragen ausschließlich

krankheitsbezogene, körperlich spürbare Symptome und wird demnach der Kategorie Morbidität/Symptomatik zugeordnet. Der FPSI-17 Gesamtscore, der FPSI-FWB (Lebenslust, Lebensqualität) und die Subskala DRS-E werden unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Die Subskala FPSI-TSE wird unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit unter der Kategorie Verträglichkeit und Sicherheit dargestellt.

## **Verträglichkeit und Sicherheit**

### ***Unerwünschte Ereignisse***

#### *Operationalisierung*

UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation +30 Tage auftraten.

Folgende Gesamtraten wurden berichtet:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
- Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ , ergänzend dargestellt)
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Hinzu kamen häufige UE nach System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI).

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARASENS-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.13 enthalten.

#### *Patientenrelevanz*

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [12].

### 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> 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<sup>7, 5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da mit der RCT ARASENS nur eine relevante, direkt vergleichende klinische Studie vorlag.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Sensitivitätsanalysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Schmerzprogression dargestellt.

#### **Gesamtüberleben**

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden im SAP der relevanten RCT ARASENS folgende Sensitivitätsanalysen präspezifiziert, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt wurden:

- Gesamtüberleben Sensitivitätsanalyse 1 – unstratifizierte Analyse
- Gesamtüberleben Sensitivitätsanalyse 2 – Stratifizierungsfaktoren aus dem elektronischen Case Report Formular (eCRF)
- Gesamtüberleben Sensitivitätsanalyse 3 – Stratifizierungsfaktor Ausmaß der Erkrankung aus dem zentralen Bildgebungs-Review

Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

### **Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression**

In der relevanten RCT ARASENS handelt es sich bei dem Endpunkt Schmerzprogression um einen kombinierten Endpunkt aus der Veränderung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3 gemäß SAP) und der Initiierung einer Opioidtherapie. Als primäre Dossieranalyse wird dieser Endpunkt gemäß der im SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der die Veränderung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3 gemäß SAP) gegenüber Baseline betrachtet wird.

Die im SAP präspezifizierte Operationalisierung wird in diesem Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt und lautet:

- Für asymptomatische Patienten (BPI-SF Item 3=0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als
  - eine Verschlechterung von  $\geq 2$  Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert (d. h. 0) beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von  $\geq 4$  Wochen oder
  - Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.
- Für symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 >0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als
  - eine Verschlechterung von  $\geq 2$  Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von  $\geq 4$  Wochen und BPI-SF Item 3  $\geq 4$  oder
  - Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da die Veränderung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) gegenüber dem geringsten Wert nur eingeschränkt relevant zur Untersuchung des Zusatznutzens ist.

#### **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 4.3.1.3.1.14).

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.*

In diesem Dossier wurden die für die relevante RCT ARASENS präspezifizierten Subgruppen untersucht. Diese decken die in der Dossiervorlage explizit geforderten Analysen nach Alter, Zentren/Ländern und Krankheitsschwere bzw. –stadium ab. Darüber hinaus wurden zwei weitere Subgruppen post-hoc analysiert. Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht entfällt, da nur männliche Patienten in die ARASENS-Studie eingeschlossen wurden. In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die durchgeführten Analysen bzw. der Verzicht auf einige Analysen diskutiert und die Wahl der Trennpunkte begründet.

Für Sensitivitätsanalysen sowie ergänzend dargestellte Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Population statistisch signifikant war.

Subgruppenanalysen werden gemäß Dossiervorlage nur dann durchgeführt, wenn in mindestens einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse (bei binären Variablen) aufgetreten sind bzw. wenn mindestens zehn Patienten in jeder Subgruppe in die Analyse eingeschlossen wurden (für kontinuierliche Variablen).

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren erfolgte anhand von Interaktionstermen. Dazu wurden die Behandlung, die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe in das jeweilige statistische Modell der primären Analyse aufgenommen. Für Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) wurde für die Berechnung der Behandlungseffekte in der Subgruppenanalyse ein unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet. Dies entspricht dem Vorgehen gemäß SAP der relevanten ARASENS-Studie bezüglich der Subgruppenanalyse des primären Endpunkts. Für stetige Analysen bei patientenberichteten Endpunkten wurde das gemischte Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) ebenfalls unstratifiziert durchgeführt.

Um die Konsistenz der Behandlungseffekte innerhalb einer Subgruppe zu überprüfen, wurde – basierend auf einem Likelihood-Quotienten-Test – für jeden Endpunkt ein Interaktions-p-Wert bestimmt. Falls durch den Interaktionstest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ermittelt wurde ( $p < 0,05$ ), wurde die Analyse für den entsprechenden Endpunkt getrennt nach dieser Subgruppe detailliert in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 dargestellt. Alle weiteren Subgruppenanalysen finden sich im Anhang 4-G.

#### 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 Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.



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<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

*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).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da mit der RCT ARASENS eine relevante, direkt vergleichende klinische Studie vorlag.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ARASENS 17777	Ja	Ja	Laufend	<b>Primärer Datenschnitt:</b> 25. Oktober 2021 Weitere Datenschnitte siehe Tabelle 4-9.	<b>Prüfintervention</b> Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 6 Zyklen  <b>Vergleichstherapie</b> Placebo + ADT + Docetaxel 6 Zyklen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.*

Der Informationsstand bezieht sich auf den 06. Februar 2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 4-5 an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARASAFE UTN-01-2022	Laufende Studie mit mHSPC-Patienten in der zwei Docetaxelregime vor dem Hintergrund einer Behandlung mit Darolutamid und ADT verglichen werden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 06. Februar 2023 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 539 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=167) verblieben 372 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 371 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebene Publikation wurde der Volltext gesichtet und als relevante Publikation eingeschlossen. Dieser liegt eine Studie zugrunde (siehe Abbildung 4-1) [27].

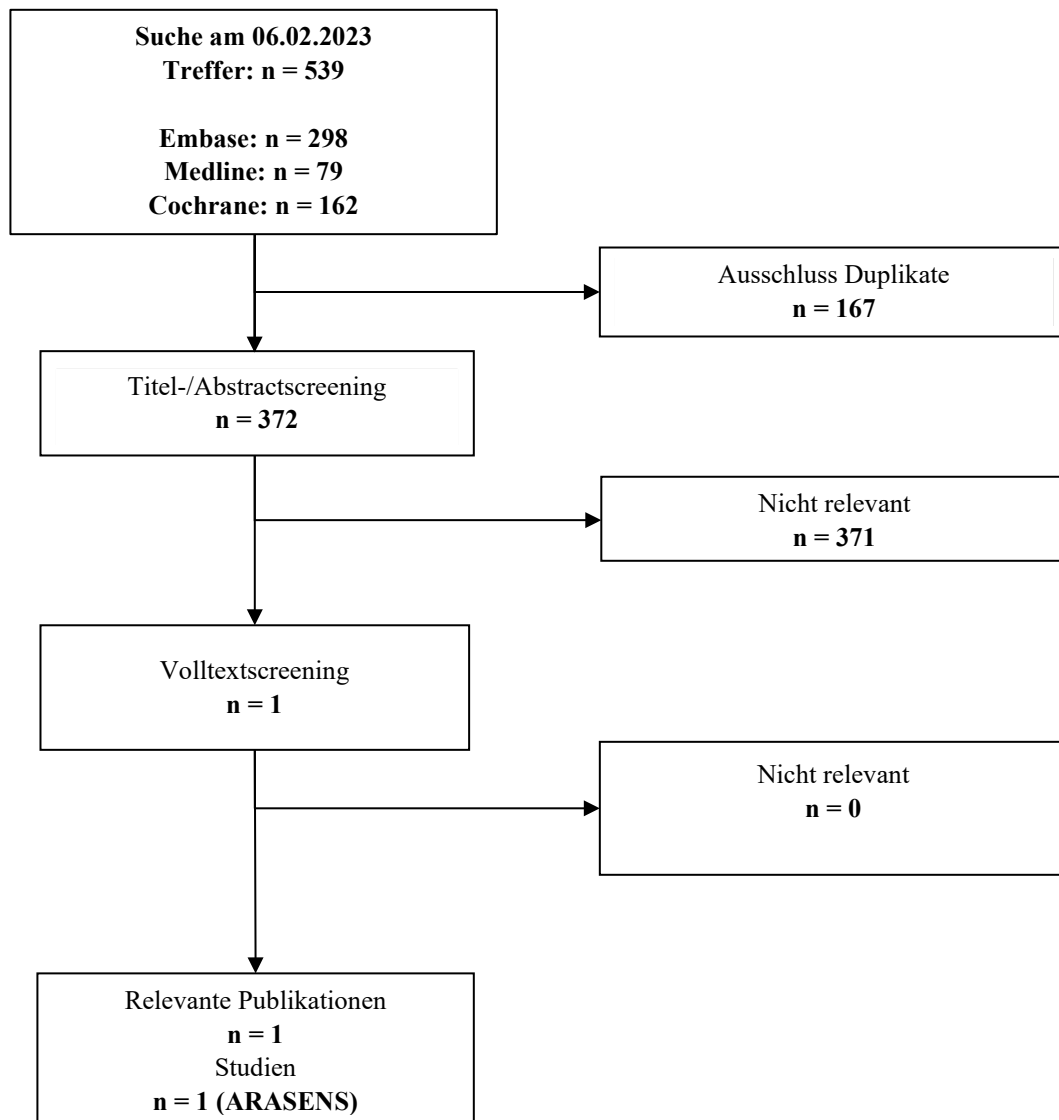


Abbildung 4-1 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-4) 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 4-6: 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 <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ARASENS 17777	<b>Clinicaltrials.gov</b> NCT02799602 [28]  <b>EU-CTR</b> 2015-002590-38 [29]  <b>WHO-ICTRP</b> DRKS00011439 [30] NCT02799602 [31]	Ja [32]	Ja [27]	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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA sowie dem AMIce ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Der Stand der Information ist der 06. Februar 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA konnte kein Nutzenbewertungsverfahren zu Darolutamid im Anwendungsgebiet oder weiterführende Informationen zu nutzenbewertungsrelevanten Studien identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Der Stand der Information ist der 06. Februar 2023.

#### 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
ARASENS 17777	Ja	Ja	Nein	Ja [32]	Ja [28-31]	Ja [27]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

#### 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: 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
ARASENS	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, international, Phase III	Erwachsene Männer mit mHSPC	Darolutamid + ADT + Docetaxel (n=651)  Placebo + ADT + Docetaxel (n=654)	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> Bis zur Progression, inakzeptablen Toxizitäten, Widerruf der Einwilligung, Widerruf nach Ermessen des Prüfarztes, Tod oder Non-Compliance. Darolutamid: Median: 41 Monate Placebo: Median: 17 Monate (primäre Analyse) <u>Aktives Follow-up:</u> Vom Abbruch der Studienmedikation bis zu einem Jahr oder bis der Patient nicht mehr in die Klinik kommen konnte, verstarb, Lost-to-follow-up war oder seine Einwilligung zurückzog und aktiv der Erhebung weiterer Daten widersprach. <u>Langzeit-Follow-up:</u> Bis zum Tod, Lost-to-follow-up, Entzug der Einwilligung, Ende der Studie.	Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich  Erster Patient erste Visite: 30. November 2016 Letzter Patient letzte Visite für die primäre Analyse: 25. Oktober 2021 Studie ist laufend.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische skelettale Ereignisse</li> <li>• Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt Schmerzprogression</li> <li>• Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)</li> <li>• Initiierung einer Opioidtherapie</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>

Geplante Analysen:

- Futility Analyse, Datenschnitt 17. Juni 2019
- Primäre Analyse, Datenschnitt 25. Oktober 2021

Post-hoc durchgeführte

Analysen zu UE:

- Safety-Update basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021
- Routinemäßiger Safety-Report angefordert von der FDA (60-day report), Datenschnitt 31. Januar 2022
- Safety-Datenbankauszug vom 1. August 2022

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Darolutamid + ADT + Docetaxel	Placebo + ADT + Docetaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
ARASENS	Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel	Placebo entsprechend den Darolutamid- Tabletten + ADT + Docetaxel	<p><u>ADT:</u> GnRH-Agonist/Antagonist oder Orchiectomie nach Maßgabe des Arztes als Standardtherapie, begonnen <math>\leq 12</math> Wochen vor Randomisierung (falls diese mit einem Antiandrogen der ersten Generation kombiniert waren, mussten sie vor der Randomisierung abgesetzt werden.). Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhielten, wurde eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung empfohlen.</p> <p>Alle Patienten mussten nach Randomisierung eine ADT (GnRH-Agonist/Antagonist oder Orchiectomie) nach Maßgabe des Arztes als Standardtherapie erhalten. Ein Wechsel zu einem GnRH-Antagonisten war während der Studie erlaubt.</p> <p><u>Docetaxel:</u> Alle Patienten erhielten nach Randomisierung 6 Zyklen Docetaxel entsprechend der Fachinformation (75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage). Der erste Zyklus Docetaxel sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Studienmedikation begonnen werden. Docetaxel konnte nach Maßgabe des Arztes in Kombination mit Predniso(lo)n verabreicht werden.</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> Sämtliche Begleitmedikation ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Abschlussvisite mussten im CRF dokumentiert werden. Nach Behandlungsabbruch wurde die Nachbehandlung dokumentiert, sofern sie zur Behandlung von behandlungsbedingten SUE oder bestehenden UE eingesetzt wurde oder es sich um eine systemische antineoplastische Therapie handelte. Eine palliative Radiotherapie oder ein operativer Eingriff waren während der Studie nach Bedarf erlaubt, ebenso die Behandlung mit Biphosphonaten und Denosumab.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographie und allgemeine Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel N=651</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel N=654</b>
Alter (Jahre)		
MW (Std)	66,7 (7,9)	67,0 (7,8)
Median (Min; Max)	67,0 (41,0; 89)	67,0 (42,0; 86,0)
Altersgruppe (Jahre) n (%)		
<65	243 (37,3)	234 (35,8)
65-74	303 (46,5)	306 (46,8)
75-74	102 (15,7)	110 (16,8)
≥85	3 (0,5)	4 (0,6)
Abstammung		
Weiß	345 (53,0)	333 (50,9)
Schwarz oder afro- amerikanisch	26 (4,0)	28 (4,3)
Asiatisch	230 (35,3)	245 (37,5)
Andere <sup>a</sup>	7 (1,1)	2 (0,3)
Nicht berichtet	43 (6,6)	46 (7,0)
Ethnizität		
Hispanisch oder latino	40 (6,1)	49 (7,5)
Nicht-hispanisch oder nicht- latino	561 (86,2)	557 (85,2)
Nicht berichtet	50 (7,7)	48 (7,3)
Geografische Region		
Nordamerika	125 (19,2)	119 (18,2)
Asia-pazifisch	229 (35,2)	244 (37,3)
Rest der Welt	297 (45,6)	291 (44,5)
Gewicht (kg)		
MW (Std)	77,06 (16,32)	77,95 (16,48)
Median (Min; Max)	75,50 (39,0; 144,0)	76,25 (43,0; 149,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
N	647	652
MW (Std)	25,971 (4,469)	26,254 (4,516)
Median (Min; Max)	25,470 (16,03; 44,28)	25,775 (15,11; 43,58)

	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel N=651</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel N=654</b>
<b>BMI kategorisiert (kg/m<sup>2</sup>) n (%)</b>		
<20	45 (6,9)	34 (5,2)
20-<25	254 (39,0)	248 (37,9)
25-<30	240 (36,9)	254 (38,8)
≥30	108 (16,6)	116 (17,7)
Fehlend	4 (0,6)	2 (0,3)
<b>Nierenfunktion – eGFR (mL/min)<sup>b</sup> n (%)</b>		
Normal	375 (57,6)	365 (55,8)
Leichte Beeinträchtigung	236 (36,3)	235 (35,9)
Mäßige Beeinträchtigung	39 (6,0)	53 (8,1)
Schwere Beeinträchtigung <sup>c</sup>	1 (0,2)	0
Fehlend	0	1 (0,2)
<b>Leberfunktion <sup>d</sup> n(%)</b>		
Normal	597 (91,7)	593 (90,7)
Leichte Beeinträchtigung	49 (7,5)	52 (8,0)
Mäßige Beeinträchtigung	2 (0,3)	0
Fehlend	3 (0,5)	9 (1,4)
<p>a: Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner, mehrere Abstammungen</p> <p>b: Normal: eGFR ≥90 mL/min; leichte Beeinträchtigung: 60 ≤eGFR &lt;90 mL/min;mäßige Beeinträchtigung: 30 ≤eGFR &lt;60 mL/min; schwere Beeinträchtigung: 15 ≤eGFR &lt;30 mL/min</p> <p>c: Ein Patient wies zu Baseline eine schwere Nierenfunktionsstörung auf, konnte aber aufgrund eines Serumkreatininwertes unter ≤2,0×ULN in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>d: Normal: Gesamtbilirubin und AST ≤ULN; leichte Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin und AST &gt;ULN-1,5×ULN oder Gesamtbilirubin ≤ULN und AST&gt;ULN; mäßig beeinträchtigt: Gesamtbilirubin &gt;1,5-3×ULN, jeglicher AST</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel N=651</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel N=654</b>
Ausmaß der Erkrankung zum Studieneintritt (TNM-Klassifikation aus dem IxRS, Stratifizierungsfaktor), n (%)		
Nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen (TNM M1a)	21 (3,2)	22 (3,4)
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b)	540 (82,9)	541 (82,7)
Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (TNM M1c)	90 (13,8)	91 (13,9)
Ausmaß der Erkrankung zum Studieneintritt (eCRF), n (%)		
Nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen (TNM M1a)	23 (3,5)	16 (2,4)
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b)	517 (79,4)	520 (79,5)
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (TNM M1c)	111 (17,1)	118 (18,0)
ALP (zentrales Labor, IxRS) (U/L) <sup>a</sup> , n (%)		
<ULN	290 (44,5)	291 (44,5)
≥ULN	361 (55,5)	363 (55,5)
ALP (zentrales Labor, eCRF) (U/L) <sup>a</sup> , n (%)		
<ULN	290 (44,5)	291 (44,5)
≥ULN	361 (55,5)	363 (55,5)

	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel N=651</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel N=654</b>
Stadium des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose (TNM-Klassifikation) <sup>b</sup> , n (%)		
Stadium I	12 (1,8)	10 (1,5)
Stadium IIA	18 (2,8)	10 (1,5)
Stadium IIB	15 (2,3)	10 (1,5)
Stadium III	36 (5,5)	38 (5,8)
Stadium IV	563 (86,5)	580 (88,7)
Stadium IV, M0	5 (0,8)	14 (2,1)
Stadium IV, M1	558 (85,7)	566 (86,5)
Fehlend	7 (1,1)	6 (0,9)
Gleason-Score zur initialen Diagnose, n (%)		
<8	122 (18,7)	118 (18,0)
≥8	505 (77,6)	516 (78,9)
Fehlend	24 (3,7)	20 (3,1)
PSA		
N	651	653
MW (Std)	248,47 (714,08)	204,71 (742,54)
Median (Min; Max)	30,30 (0,0; 9219,0)	24,20 (0,0; 11,947,0)
PSA kategorisiert, n (%)		
<Median der Gesamtpopulation	315 (48,4)	337 (51,5)
≥Median der Gesamtpopulation	336 (51,6)	316 (48,3)
Fehlend	0	1 (0,2)
ECOG-PS, n(%)		
0	466 (71,6)	462 (70,6)
1	185 (28,4)	190 (29,1)
Fehlend	0	2 (0,3)



	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel N=651</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel N=654</b>
Testosteron (zentrales Labor) (ng/mL), n (%)		
<0,5	339 (52,1)	353 (54,0)
≥0,5	309 (47,5)	296 (45,3)
Fehlend	3 (0,5)	5 (0,8)
High-volume Prostatakarzinom		
Ja	497 (76,3)	508 (77,7)
Nein	154 (23,7)	146 (22,3)
High-risk Prostatakarzinom		
Ja	452 (69,4)	460 (70,3)
Nein	199 (30,6)	194 (29,7)
<p>a: Die ALP-Werte zu Baseline stammten in erster Linie aus zentralen Laborergebnissen. Bei 2 Patienten standen die ALP-Werte des Zentrallabors zu Baseline nicht zur Verfügung, stattdessen wurden die ALP-Werte des lokalen Labors gewählt. Einer dieser Patienten wurde dem Darolutamid + ADT + Docetaxel-Arm und der andere dem Placebo + ADT + Docetaxel-Arm zugeteilt.</p> <p>b: Gemäß der siebten Ausgabe der American Joint Committee on Cancer (AJCC) kann das Stadium IV die Ausprägungen M0 oder M1 annehmen. Für den Zweck dieser Analyse wurde das Stadium IV M0 definiert als Zeitintervall von &gt;3 Monaten zwischen initialer Diagnose und initialer Diagnose der Metastasen. Das Stadium IV M1 wurde definiert als Zeitintervall von ≤3 Monaten zwischen initialer Diagnose und initialer Diagnose der Metastasen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS)

<b>ARASENS</b>	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel n (%)</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel n (%)</b>
Eingeschlossen	1686 <sup>a</sup>	
Screening abgebrochen <sup>b</sup>	380	
<b>Randomisiert<sup>c</sup> (N=1.305, eingeschlossen ins FAS)</b>	651 (100)	654 (100)
Studienmedikation niemals erhalten	0	3 (0,5)
<b>Studienmedikation begonnen (eingeschlossen ins SAF <sup>d</sup>)</b>	651 (100)	651 (99,5)
<b>Studienmedikation abgebrochen <sup>e</sup></b>	352 (54,1)	526 (80,4)
Primäre Gründe:		
Klinische Progression	127 (19,5)	272 (41,6)
Radiologische Progression	84 (12,9)	132 (20,2)

<b>ARASENS</b>	<b>Darolutamid + ADT + Docetaxel n (%)</b>	<b>Placebo + ADT + Docetaxel n (%)</b>
UE, nicht assoziiert mit klinischer Progression	48 (7,4)	27 (4,1)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	25 (3,8)	35 (5,4)
UE, assoziiert mit klinischer Progression	24 (3,7)	26 (4,0)
Non-compliance mit der Studienmedikation	14 (2,2)	12 (1,8)
Zusätzliche primäre Malignität	11 (1,7)	6 (0,9)
Tod	8 (1,2)	5 (0,8)
Tod in Zusammenhang mit COVID-19 <sup>f</sup>	0	0
Lost-to-follow-up	4 (0,6)	1 (0,2)
Andere	3 (0,5)	4 (0,6)
Abbruch aufgrund der COVID-19-Pandemie	0	1 (0,2)
Entscheidung des Arztes	3 (0,5)	6 (0,9)
Protokollverletzung	1 (0,2)	0
<b>Zum primären Datenschnitt unter Behandlung</b>	<b>299 (45,9)</b>	<b>125 (19,1)</b>
<b>Eintritt aktives Follow-up</b>	<b>224 (34,4)</b>	<b>381 (58,3)</b>
<b>Aktives Follow-up abgeschlossen</b>	<b>76 (11,7)</b>	<b>167 (25,5)</b>
<b>Aktives Follow-up abgebrochen</b>	<b>133 (20,4)</b>	<b>185 (28,3)</b>
Primäre Gründe:		
Tod	70 (10,8)	87 (13,3)
Tod in Zusammenhang mit COVID-19	1 (0,2)	0
Andere	25 (3,8)	41 (6,3)
Abbruch aufgrund der COVID-19-Pandemie	2 (0,3)	3 (0,5)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	25 (3,8)	44 (6,7)
Klinische Progression	8 (1,2)	8 (1,2)
Radiologische Progression	3 (0,5)	3 (0,5)
Lost-to-follow-up	2 (0,3)	2 (0,3)

ARASENS	Darolutamid + ADT + Docetaxel n (%)	Placebo + ADT + Docetaxel n (%)
<b>Zum primären Datenschnitt im aktiven Follow-up</b>	15 (2,3)	29 (4,4)
<b>Eintritt Langzeit-Follow-up</b>	224 (34,4)	373 (57,0)
<b>Langzeit-Follow-up abgebrochen</b>	145 (22,3)	207 (31,7)
Primäre Gründe:		
Tod	134 (20,6)	196 (30,0)
Tod in Zusammenhang mit COVID-19	1 (0,2)	0
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	8 (1,2)	8 (1,2)
Lost-to-follow-up	3 (0,5)	3 (0,5)
<b>Zum primären Datenschnitt im Langzeit-Follow-up</b>	79 (12,1)	166 (25,4)

a: Insgesamt wurden 122 Patienten ein zweites Mal gescreent, von denen jedoch nur 95 in die Studie aufgenommen wurden. Erneut gescreente und dann randomisierte Patienten werden nur einmal gezählt (Erfassung des letzten Einschlusses).

b: Einschließlich aller Patienten, die den Screeningzeitraum aus jeglichem Grund abgebrochen haben.

c: 1.306 Patienten wurden randomisiert. Ein Patient wurde aufgrund eines GCP-Verstoßes von der Analyse ausgeschlossen.

d: Die Analysesätze in dieser Tabelle werden auf der Grundlage der randomisierten Behandlung dargestellt. Ein Patient wurde in den Placebo + ADT + Docetaxel-Arm randomisiert, erhielt aber mindestens eine Dosis Darolutamid. Dieser Patient wurde dem Darolutamid + ADT + Docetaxel-Arm für die Analyse aller Sicherheitsendpunkte zugeordnet.

e: Als Studienmedikation ist gemäß Protokoll die Behandlung mit Darolutamid bzw. Placebo zu verstehen.

f: Obwohl insgesamt 6 Patienten mit tödlichen UE (Grad 5) gemeldet wurden, die in Zusammenhang mit COVID-19 standen, wurde keiner dieser Fälle vom Prüfarzt als Hauptgrund für den Abbruch der Studienmedikation angegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauern in Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N	MW (Std) Median (Min; Max)	N	MW (Std) Median (Min; Max)
Gesamtüberleben	651	38,27 ( 13,37) 43,69 (0,56; 56,47)	654	35,40 ( 14,56) 42,39 (0,07; 58,05)
Symptomatische skelettale Ereignisse	651	31,95 ( 15,81) 39,78 (0,03; 55,45)	654	24,95 ( 15,10) 23,00 (0,03; 55,58)
Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben <sup>a</sup>	651	33,52 ( 14,90) 41,26 (0,03; 55,45)	654	27,95 ( 14,83) 28,02 (0,03; 55,58)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N	MW (Std) Median (Min; Max)	N	MW (Std) Median (Min; Max)
Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression	651	19,14 ( 18,16) 13,37 (0,03; 54,99 )	654	15,18 ( 15,22) 10,51 (0,03; 52,43)
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <sup>a,b</sup>	651	19,52 ( 16,50) 13,37 (0,03; 54,99 )	654	14,75 ( 13,09) 9,21 (0,03; 52,43)
Initiierung einer Opioidtherapie <sup>a</sup>	651	26,75 ( 18,68) 30,35 (0,03; 55,45 )	654	21,54 ( 16,45) 19,45 (0,03; 55,58)
Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) <sup>b</sup>	651	18,57 ( 17,14) 11,04 (0,03; 52,83 )	654	14,72 ( 13,63) 10,63 (0,03; 52,53)
Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Therapie <sup>a</sup>	651	34,05 ( 15,66) 42,74 (0,23; 56,47)	654	24,67 ( 15,69) 20,02 (0,07; 55,75)
Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom <sup>a</sup>	651	29,12 ( 16,74) 32,92 (0,03; 56,24 )	654	18,50 ( 14,26) 13,75 (0,03; 55,58)
FPSI-17 Gesamtscore	635	32,81 ( 15,06) 41,03 (0,03; 55,45 )	634	25,22 ( 14,60) 23,67 (0,03; 55,58)
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	635	32,82 ( 15,06) 41,03 (0,03; 55,45 )	635	25,21 ( 14,59) 23,65 (0,03; 55,58)
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	635	32,82 ( 15,06) 41,03 (0,03; 55,45 )	636	25,20 ( 14,58) 23,65 (0,03; 55,58)
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	635	32,81 ( 15,06) 41,03 (0,03; 55,45 )	634	25,22 ( 14,60) 23,67 (0,03; 55,58)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	652	32,31 ( 16,40) 41,33 (0,56; 56,47)	650	22,91 ( 15,09) 17,64 (0,79; 55,75)
<p>a: Diese Endpunkte werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Für diesen Endpunkt wurde eine TTE-Analyse durchgeführt. Die Beobachtungszeiten für die TTE-Analysen sind kürzer, da die Patienten bis zur Zensurierung oder Eintreten des Events betrachtet werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

*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.*

### **Studiendesign**

Bei der klinischen ARASENS-Studie handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, internationale Phase-III-Studie mit dem Ziel, die Überlegenheit von Darolutamid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit ADT und Docetaxel, hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu zeigen. Erwachsene Männer mit mHSPC wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf Darolutamid oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ausmaß der Erkrankung (nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen [TNM M1a], Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen [TNM M1b], viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen [TNM M1c]) und dem ALP zu Baseline (< obere Grenze des Normalbereichs [ULN], ≥ULN). Die Randomisierungsnummer wurde durch das Interactive Voice/Web Response System (IxRS) auf der Grundlage der vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung gemachten Angaben zugewiesen.

Patienten im Darolutamid-Arm erhielten die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis von 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Patienten im Placebo-Arm erhielten Placebo ebenfalls zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit. Gemäß Protokoll konnte die Darolutamid-Dosis im Fall von klinisch bedeutsamen UE oder Toxizitäten angepasst werden auf 300 mg zweimal täglich. Die maximale Dauer einer Behandlungsunterbrechung betrug 28 aufeinanderfolgende Tage. Patienten beider Behandlungsarme wurden mit ADT, begonnen ≤12 Wochen vor Randomisierung, behandelt und erhielten nach Randomisierung zusätzlich 6 Zyklen Docetaxel. Weitere Einzelheiten zur ADT und Docetaxel-Gabe sind in Tabelle 4-10 aufgeführt.

### **Datenschnitte**

#### ***Futility-Analyse***

Am 17. Juni 2019 erfolgte der Datenschnitt zur Futility-Analyse, diese Analyse wurde nach ca. 153 Todesfällen geplant. Auf die Darstellung dieses Datenschnitts wurde verzichtet, da dieser keinen zusätzlichen Informationsgewinn bringt. Eine zweite ursprünglich geplante Futility-Analyse wurde aufgrund von Einschränkungen bei der Datenerfassung während der COVID-19-Pandemie nicht durchgeführt.

#### ***Primäre Analyse***

Der Datenschnitt zur primären Analyse erfolgte wie geplant nach ca. 509 Todesfällen am 25. Oktober 2021. Dieser Datenschnitt ist für die Untersuchung des Zusatznutzens von Darolutamid hinsichtlich der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant. Alle Ergebnisse, die im Hauptteil dieses Dossiers dargestellt sind, basieren auf dem Datenschnitt zur primären Analyse.

### ***Post-hoc durchgeführte Analysen zu UE***

Im Nachgang zu einem standardisierten Monitoring-Prozesses wurden bei zwei US-Studienzentren UE-Daten aktualisiert und in einem Safety-Update Report basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt. Hinsichtlich der Ergebnisse der UE zwischen dem primären Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 und dem Safety-Update ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Aus Gründen der vollständigen Transparenz werden die Analysen basierend auf dem Safety-Update ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Zusätzlich wurde für die UE der ARASENS-Studie ein Safety-Datenbankauszug mit Datenschnitt 01. August 2022 post-hoc erstellt [33]. Die Patienten wurden jedoch nach dem primären Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 entblindet und beendeten die Studie nach und nach (abhängig vom Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende). Zum Zeitpunkt des Safety-Datenbankauszugs am 01. August 2022 befanden sich noch lediglich 30 Darolutamid-Patienten aus Japan in der Studie. Daher ist dieser letzte Safety-Datenbankauszug insbesondere im Hinblick auf die Erhebung der UE hochverzerrt und wird nicht dargestellt.

Des Weiteren wurde durch die U. S. Food and Drug Administration (FDA) ein routinemäßiger Safety-Report (60-day report) angefordert, die Auswertungen basieren auf einem Datenschnitt vom 31. Januar 2022. Aufgrund der zeitlichen Nähe zum primären Datenschnitt am 25. Oktober 2021 und der Entblindung nach diesem primären Datenschnitt wird dieser Datenschnitt als nicht relevant erachtet und entsprechend nicht dargestellt.

## **Studienpopulation**

### ***Demographie und allgemeine Baseline-Charakteristika***

Patienten der ARASENS-Studie waren in beiden Studienarmen im Median 67 Jahre alt; dabei waren knapp die Hälfte der Patienten (jeweils 47% in beiden Studienarmen) zwischen 65 und 75 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weißer Abstammung (Darolutamid + ADT + Docetaxel: 53% vs. Placebo + ADT + Docetaxel: 51%), gefolgt von asiatischer Abstammung (35% vs. 38%); der Anteil an Patienten mit schwarzer oder afroamerikanischer, anderer oder nicht berichteter Abstammung lag in beiden Studienarmen jeweils unter 7%. Dabei war der Großteil der Patienten nicht-hispanisch oder nicht-latino (86% vs. 85%). Die meisten Patienten (46% vs. 45%) wurden außerhalb von Nordamerika und des asiatisch-pazifischen Raums in Australien, Brasilien, Israel oder Europa eingeschlossen; 35% vs. 37% in China, Japan, Südkorea oder Taiwan und 19% vs. 18% in Kanada oder den USA. Im Median waren die Patienten in beiden Studienarmen 76 kg schwer und wiesen einen BMI von 26 kg/m<sup>2</sup> auf. Die meisten Patienten (58% vs. 56%) hatten eine normale Nierenfunktion, gemessen mittels des eGFR, gefolgt von einer leichten Beeinträchtigung (jeweils 36%); der Anteil an Patienten mit moderater oder schwerer Beeinträchtigung lag in beiden Studienarmen jeweils unter 9%. Über 90% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen eine normale Leberfunktion auf. Der Anteil an Patienten mit Beeinträchtigung lag in beiden Studienarmen unter 8%.

### ***Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika***

Das Ausmaß der Erkrankung, gemessen anhand der TNM (Tumor, Nodes, Metastasen)-Klassifikation aus dem IxRS, war in der ARASENS-Studie ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung. Der Großteil der Patienten (83% in jedem Studienarm) wies Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b) auf, 14% der Patienten in jedem Studienarm hatten viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (TNM M1c) und 3% der Patienten in jedem Studienarm nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen (TNM M1a). Bei der Bewertung des Ausmaßes der Erkrankung gemessen anhand der TNM-Klassifikation aus dem eCRF ergaben sich nur marginale Unterschiede. Der ALP-Wert, evaluiert durch ein zentrales Labor basierend auf dem IxRS, war ebenfalls ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung. Hier wiesen die meisten Patienten (56% in jedem Studienarm) einen ALP-Wert höher als die ULN auf; gleiche Ergebnisse ergaben sich bei Betrachtung basierend auf dem eCRF.

Der Großteil der Patienten (Darolutamid + ADT + Docetaxel: 87% vs. Placebo + ADT + Docetaxel: 89%) wies ein Stadium IV des Prostatakarzinoms, gemessen anhand der TNM-Klassifikation zur initialen Diagnose, auf. Bei genauerer Unterteilung entfielen über 86% auf das Stadium IV, M1. Der Anteil an Patienten mit Stadium I bis III lag in beiden Studienarmen jeweils unter 6%. Die meisten Patienten (78% vs. 79%) hatten einen Gleason-Score  $\geq 8$  zur initialen Diagnose; der mediane PSA-Wert lag bei 30 im Darolutamid- und bei 24 im Placebo-Arm. Der überwiegende Anteil der Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 (72% vs. 71%) und einen Testosteron-Wert von  $< 0,5$  ng/mL (52% vs. 54%).

Vor diesem Hintergrund ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Demographie sowie der allgemeinen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen den Patienten beider Studienarme.

### ***Patientendisposition***

In der ARASENS-Studie brachen 54% der Patienten die Behandlung mit Darolutamid und 80% der Patienten die Placebo-Gabe ab. Die Hauptgründe in beiden Studienarmen waren klinische und radiologische Progression, wobei sich die Anteile zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden. Im Darolutamid-Arm brachen 20% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer klinischen Progression und 13% aufgrund einer radiologischen Progression ab, während im Placebo-Arm 42% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer klinischen Progression und 20% aufgrund einer radiologischen Progression abbrachen. Weitere Abbruchgründe wie UE und Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten traten in beiden Studienarmen jeweils bei weniger als 8% der Patienten während der Behandlungsphase auf.

Das aktive Follow-up brachen 20% der Patienten im Darolutamid-Arm und 28% der Patienten im Placebo-Arm ab. Hauptgrund war in beiden Studienarmen das Eintreten von Todesfällen (11% vs. 13%). Das Langzeit-Follow-up brachen 22% der Patienten im Darolutamid-Arm und

32% der Patienten im Placebo-Arm ab. Hauptgrund war in beiden Studienarmen ebenfalls das Eintreten von Todesfällen (21% vs. 30%).

### **Beobachtungsdauern**

Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben unterscheiden sich zwischen den Studienarmen nur marginal (Median unter Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Median unter Placebo + ADT + Docetaxel: 44 Monate vs. 42 Monate). Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität/Symptomatik unterscheiden sich die Beobachtungsdauern deutlicher zwischen den Studienarmen. Hier zeigen sich für alle Endpunkte längere Beobachtungsdauern im Darolutamid-Arm. Auch für UE sind die Beobachtungsdauern im Darolutamid-Arm wesentlich länger als im Placebo-Arm (Median: 41 Monate vs. 18 Monate). Grund für die kürzere Beobachtungsdauer im Placebo-Arm sind die früheren Therapieabbrüche.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

An der ARASENS-Studie nahmen 301 Studienzentren in 23 Ländern/Regionen teil. Die meisten Patienten (Darolutamid + ADT + Docetaxel: 46% vs. Placebo + ADT + Docetaxel: 45%) wurden außerhalb von Nordamerika und des asiatisch-pazifischen Raums in Australien, Brasilien, Israel oder Europa eingeschlossen. Insgesamt stammten 36,2% (n=473) der Patienten aus Europa [32]. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (53,0% vs. 50,9%) war weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spanne: 41 bis 89 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71,0 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2018) [34]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### **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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARASENS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der ARASENS-Studie wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt und die Randomisierungsnummer verwendet, um die Probanden einem Studienarm zuzuordnen. Über das IxRS erhielt der Prüfarzt (oder ein von ihm beauftragter Vertreter) die Randomisierungsnummer und die Nummer der Verpackung der Medikation, die einem Patienten zugewiesen wurde. Somit wird davon ausgegangen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene als niedrig bewertet.

#### 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimensionen	Endpunkt	Studie ARASENS
Mortalität	Gesamtüberleben	Ja
Morbidität/ Symptomatik	Symptomatische skelettale Ereignisse	Ja
	Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben	Ja <sup>a</sup>
	Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression	Ja
	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Ja <sup>a</sup>
	Initiierung einer Opioidtherapie	Ja <sup>a</sup>
	Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)	Ja
	Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung	Ja <sup>a</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom	Ja <sup>a</sup>
	FPSI-17 Gesamtscore	Ja
	Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	Ja
Verträglichkeit und Sicherheit	Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	Ja
	Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	Ja
	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Ja
a: Diese Endpunkte werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges'  $g$ ) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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  $\geq 3$ ) 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.

#### **4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne dokumentierten Tod und ohne Kontakt nach Randomisierung bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten ohne dokumentierten Tod bis zum Datenschnitt wurden entweder zum letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, oder zum Tag des Datenschnitts (je nachdem was früher eintrat) zensiert.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unstratifizierte Analyse</li> <li>2. Stratifikationsfaktoren aus dem eCRF</li> <li>3. Stratifikationsfaktor Ausmaß der Erkrankung aus dem zentralen Bildgebungs-Review</li> </ol>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (Full Analysis Set, FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es

gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	229/651 (35,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	304/654 (46,5)	48,9 [44,4; N.B.]	<b>0,675</b> <b>[0,568; 0,801]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel verstarben bis zum primären Datenschnitt 35,2% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel verstarben bis zum primären Datenschnitt 46,5% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben betrug 48,9 Monate. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,675 [0,568; 0,801]; p-Wert: <0,0001). Das Mortalitätsrisiko wurde gegenüber ADT + Docetaxel (einem bisherigen Behandlungsstandard gemäß S3-Leitlinie) um 32,5% reduziert.

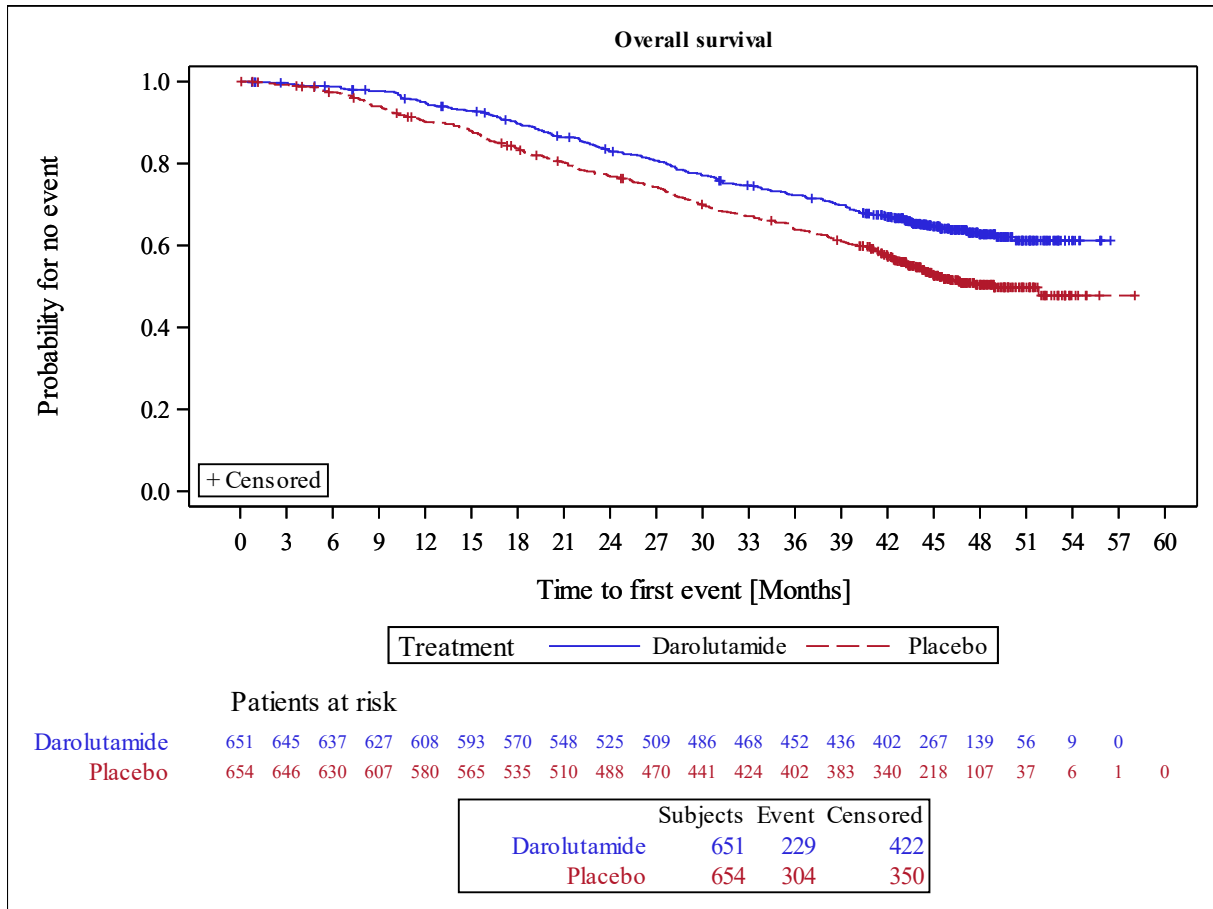


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel HR [95%-KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalyse 1	229/651 (35,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	304/654 (46,5)	48,9 [44,4; N.B.]	<b>0,689</b> <b>[0,580; 0,818]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalyse 2	229/651 (35,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	304/654 (46,5)	48,9 [44,4; N.B.]	<b>0,678</b> <b>[0,571; 0,806]</b> <b>&lt;0,0001</b>



Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalyse 3	229/651 (35,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	304/654 (46,5)	48,9 [44,4; N.B.]	<b>0,678</b> <b>[0,571; 0,805]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Bei den Sensitivitätsanalysen zeigten sich kaum Unterschiede zur primären Analyse. Die Analyse zum Gesamtüberleben ist äußerst robust und die Ergebnisse sind nicht beeinflusst durch die Stratifizierungsfaktoren.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Symptomatische skelettale 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 4-21: Operationalisierung von symptomatischen skelettalen Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses.</p> <p>Symptomatische skelettale Ereignisse sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen</li> <li>• Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche</li> <li>• Auftreten einer Rückenmarkskompression</li> <li>• Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff</li> </ul> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne symptomatisches skelettales Ereignis bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p><u>Analyse der Einzelkomponenten:</u></p> <p>Zur vollständigen Darstellung des Endpunkts wurden die Einzelkomponenten separat analysiert. Sind mehrere Einzelkomponenten bei einem Patienten am gleichen Tag aufgetreten, wird der Patient gemäß folgender Reihenfolge zugeordnet: Rückenmarkskompression &gt;Knochenbrüche &gt;orthopädisch-chirurgischer Eingriff &gt;EBRT.</p> <p>Patienten, bei denen die jeweils analysierte Einzelkomponente nicht aufgetreten ist, wurden zum Tag des Eintretens des Endpunkts (auf Grundlage eines der anderen Einzelkomponenten) zensiert.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Kombinierter Endpunkt</b>					
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis	95/651 (14,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	108/654 (16,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,712 [0,539; 0,940] 0,0162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts</b>					
Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen	60/651 (9,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	89/654 (13,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,535</b> <b>[0,385; 0,745]</b> <b>0,0002</b>
Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche	17/651 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/654 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,861 [0,801; 4,325] 0,1424
Auftreten einer Rückenmarkskompression	14/651 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/654 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,337 [0,576; 3,101] 0,4971
Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	4/651 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	2/654 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,460 [0,259; 8,219] 0,6663
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

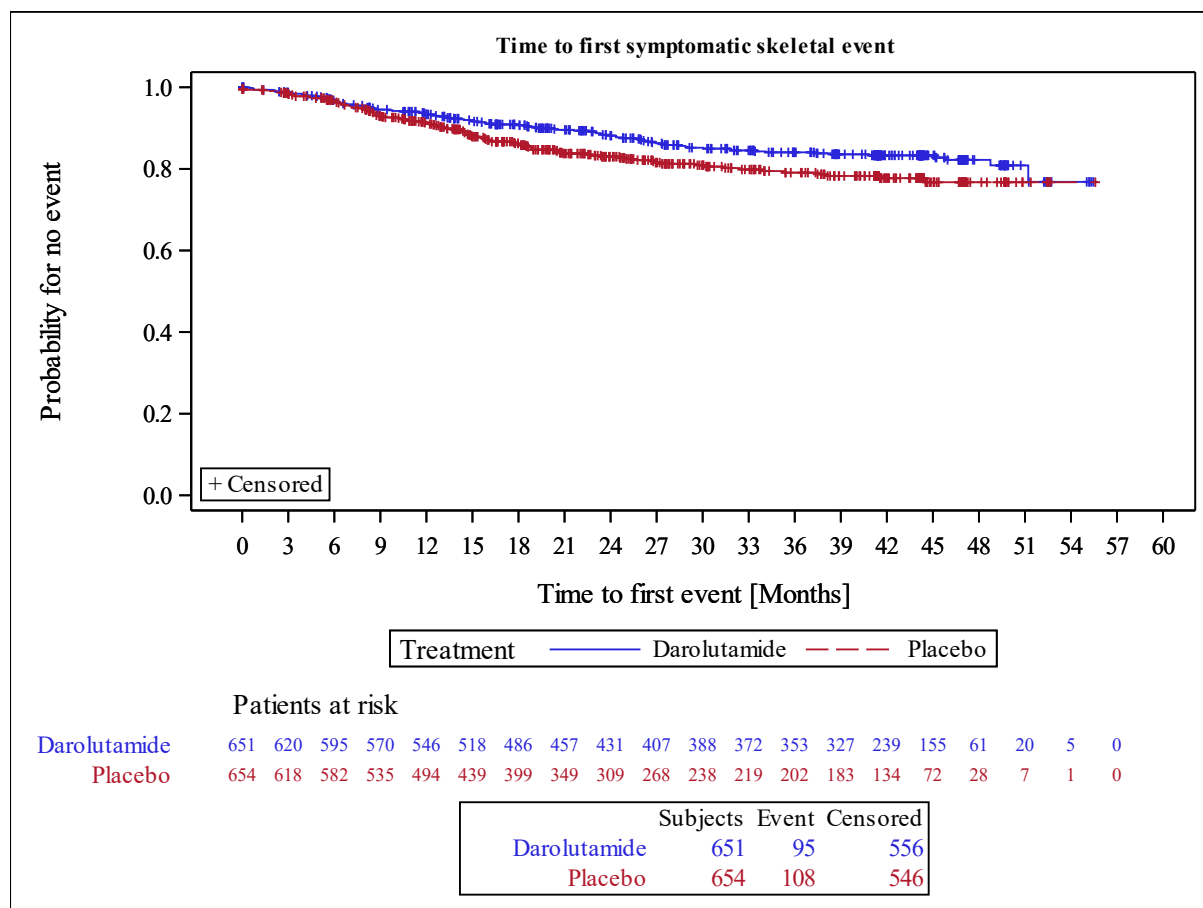


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skeletale Ereignisse (ARASENS-Studie, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat bei 14,6% der Patienten mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis auf. Unter Placebo + ADT + Docetaxel trat bei 16,5% der Patienten mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,712 [0,539; 0,940]; p-Wert: 0,0162). Für die Einzelkomponente Zeit bis zur Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,535 [0,385; 0,745]; p-Wert: 0,0002). Für die weiteren Einzelkomponenten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Symptomatisches skelettales ereignisfreies 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 4-24: Operationalisierung von symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem was früher eintritt). Symptomatische skelettale Ereignisse sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen</li> <li>• Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche</li> <li>• Auftreten einer Rückenmarkskompression</li> <li>• Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff</li> </ul> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne symptomatisches skelettales Ereignis bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p>Der Endpunkt symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben wird aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatisches skelettales ereignisfreies 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben	257/651 (39,5)	51,2 [47,2; N.B.]	329/654 (50,3)	39,7 [36,0; 42,3]	<b>0,609</b> [0,516; 0,718] <0,0001

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

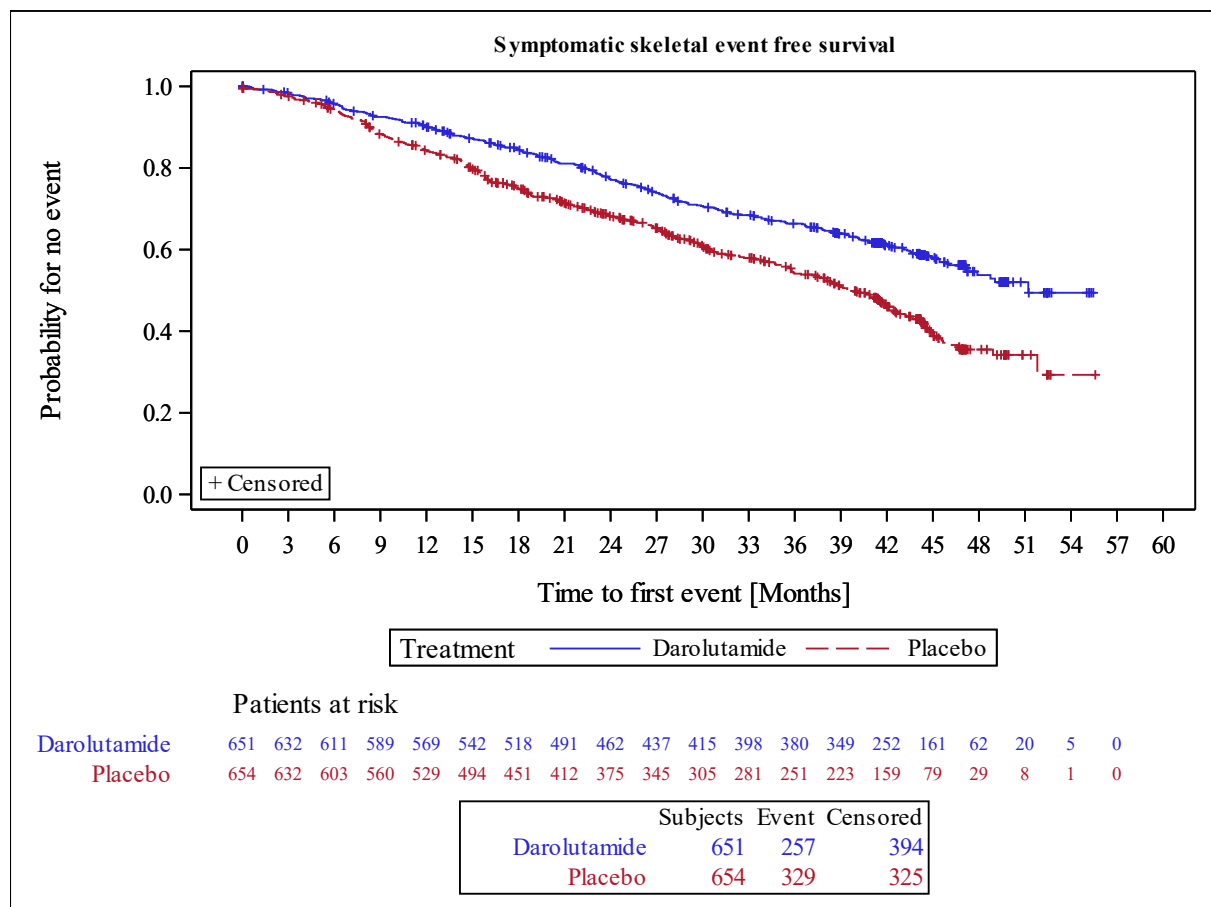


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat bei 39,5% der Patienten mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis auf oder sie verstarben, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 51,2 Monate. Unter Placebo + ADT + Docetaxel trat bei 50,3% der Patienten mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis auf oder sie verstarben, die mediane Zeit



bis zum Ereignis betrug 39,7 Monate. Hinsichtlich des symptomatischen skelettalen ereignisfreien Überlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,609 [0,516; 0,718]; p-Wert: <0,0001).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.4 Kombiniertes Endpunkt 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 4-27: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der sekundäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt Schmerzprogression wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem der Patient eine Schmerzprogression erlebte.</p> <p>Die Operationalisierung lautete:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für asymptomatische Patienten (BPI-SF Item 3=0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber Baseline (d. h. 0) beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.</li> </ul> </li> <li>• Für symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 &gt;0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber Baseline beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen und BPI-SF Item 3 <math>\geq 4</math> oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Erhebung des Events zu oder nach Baseline wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Schmerzprogression bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des BPI-SF oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. Patienten, die Opiode aus jeglichem Grund innerhalb 4 Wochen vor oder am Tag der Randomisierung einnahmen, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der BPI-SF wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Analyse der Einzelkomponenten:</u></p> <p>Zur vollständigen Darstellung des Endpunkts wurden die Einzelkomponenten separat analysiert. Patienten, bei denen die jeweils analysierte Einzelkomponente nicht aufgetreten ist, wurden zum Tag des Eintretens des Endpunkts (auf Grundlage der anderen Einzelkomponente) zensiert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponenten finden sich in Anhang 4-G.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird die in der ARASENS-Studie präspezifizierte primäre Operationalisierung dargestellt, die lautete:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für asymptomatische Patienten (BPI-SF Item 3=0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert (d. h. 0) beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.</li> </ul> </li> <li>• Für symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 &gt;0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen und BPI-SF Item 3 <math>\geq 4</math> oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Da Veränderung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) gegenüber dem geringsten Wert nur eingeschränkt relevant zur Untersuchung des Zusatznutzens ist, wurde in diesem Dossier die im SAP präspezifizierte Sensitivitätsanalyse zur Schmerzprogression, bei der die Veränderung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) gegenüber Baseline betrachtet wird, als primäre Analyse dargestellt und interpretiert. Die präspezifizierte primäre Analyse (Veränderung des stärksten Schmerzes [BPI-SF Item 3] gegenüber dem geringsten Wert) wird in diesem Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse findet sich in Anhang 4-G.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Kombinierter Endpunkt</b>					
Zeit bis zur Schmerzprogression	210/651 (32,3)	N.E. [41,4; N.B.]	234/654 (35,8)	32,2 [25,1; 43,9]	<b>0,791</b> <b>[0,655; 0,954]</b> <b>0,0138</b>
<b>Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts</b>					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 gemäß SAP)	147/651 (22,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	141/654 (21,6)	N.E. [46,9; N.B.]	0,912 [0,723; 1,151] 0,4376

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie	63/651 (9,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	93/654 (14,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,605</b> <b>[0,438; 0,834]</b> <b>0,0020</b>

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
 N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
 Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

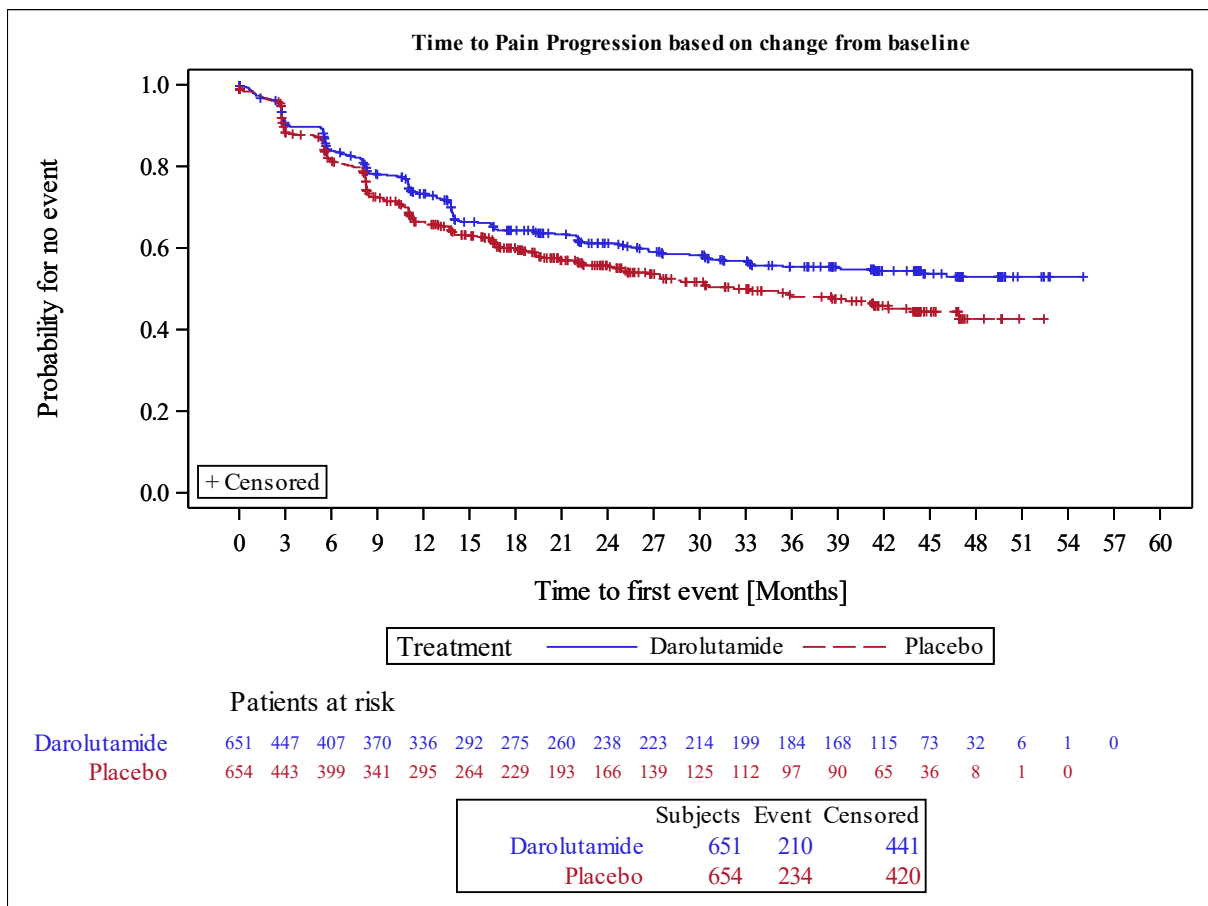


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat bei 32,3% der Patienten eine Schmerzprogression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel

trat bei 35,8% der Patienten die Schmerzprogression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 32,2 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,791 [0,655; 0,954]; p-Wert: 0,0138). Für die Einzelkomponente Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,605 [0,438; 0,834]; p-Wert: 0,0020); für die Einzelkomponente stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 gemäß SAP) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Schmerzprogression gegenüber Nadir	222/651 (34,1)	N.E. [30,5; N.B.]	248/654 (37,9)	27,5 [22,0; 36,1]	<b>0,792</b> <b>[0,660; 0,950]</b> <b>0,0116</b>
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur Schmerzprogression gegenüber Nadir ergaben sich lediglich marginale Änderungen.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.5 Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Wirksamkeitsendpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung des BPI-SF Item 3 um mindestens 2 Punkte.</p> <p>Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des krebsassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items). Beim BPI-SF Item 3 stuften die Patienten den stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (=kein Schmerz) bis 10 (=schlimmster vorstellbarer Schmerz) ein.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Verschlechterung des BPI-SF Item 3 um mindestens 2 Punkte bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des BPI-SF zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung des BPI-SF oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der BPI-SF wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Das BPI-SF Item 3 (gemäß SAP) als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression und der in diesem Abschnitt separat dargestellte Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Operationalisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression musste für ein Ansprechen eine Verschlechterung des BPI-SF Item 3 an zwei aufeinanderfolgenden Messungen beobachtet werden. Beim separat dargestellten Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet.</li> <li>• Beim kombinierten Endpunkt Schmerzprogression wurden Patienten, die Opioide aus jeglichem Grund innerhalb 4 Wochen vor oder am Tag der Randomisierung einnahmen, zum Tag der Randomisierung zensiert. Des Weiteren wurden bei der Analyse der Einzelkomponente BPI-SF Item 3 (gemäß SAP) Patienten zum Tag des Eintretens der anderen Einzelkomponente zensiert. Dies war beim separat dargestellten Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) nicht zutreffend.</li> </ul> <p>Da das BPI-SF Item 3 bereits als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression untersucht wurde, wird der separat dargestellte Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Subgruppenanalysen zu diesem ergänzend dargestellten Endpunkt sind in Anhang 4-G zu finden.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim BPI-SF handelt es sich um einen validierten und etablierten Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	632 (97,1)	651	634 (97,4)
Visite 2/Woche 12	620	569 (91,8)	630	585 (92,9)
Visite 3/Woche 24	598	565 (94,5)	586	550 (93,9)
Visite 4/Woche 36	574	539 (93,9)	523	487 (93,1)
Visite 5/Woche 48	546	517 (94,7)	453	425 (93,8)
Visite 6/Woche 60	515	484 (94)	387	371 (95,9)
Visite 7/Woche 72	490	456 (93,1)	330	323 (97,9)
Visite 8/Woche 84	451	427 (94,7)	285	279 (97,9)
Visite 9/Woche 96	425	404 (95,1)	265	247 (93,2)
Visite 10/Woche 108	404	364 (90,1)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	190 (88,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Visite 12/Woche 132	374	334 (89,3)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	322 (90,2)	178	156 (87,6)
Visite 14/Woche 156	349	318 (91,1)	166	148 (89,2)
Visite 15/Woche 168	336	311 (92,6)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	295 (92,2)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91)
Visite 18/Woche 204	140	132 (94,3)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100)	1	1 (100)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3)	377/651 (57,9)	16,6 [13,8; 22,1]	379/654 (58,0)	13,6 [11,0; 16,6]	<b>0,847</b> <b>[0,733; 0,977]</b> <b>0,0219</b>

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

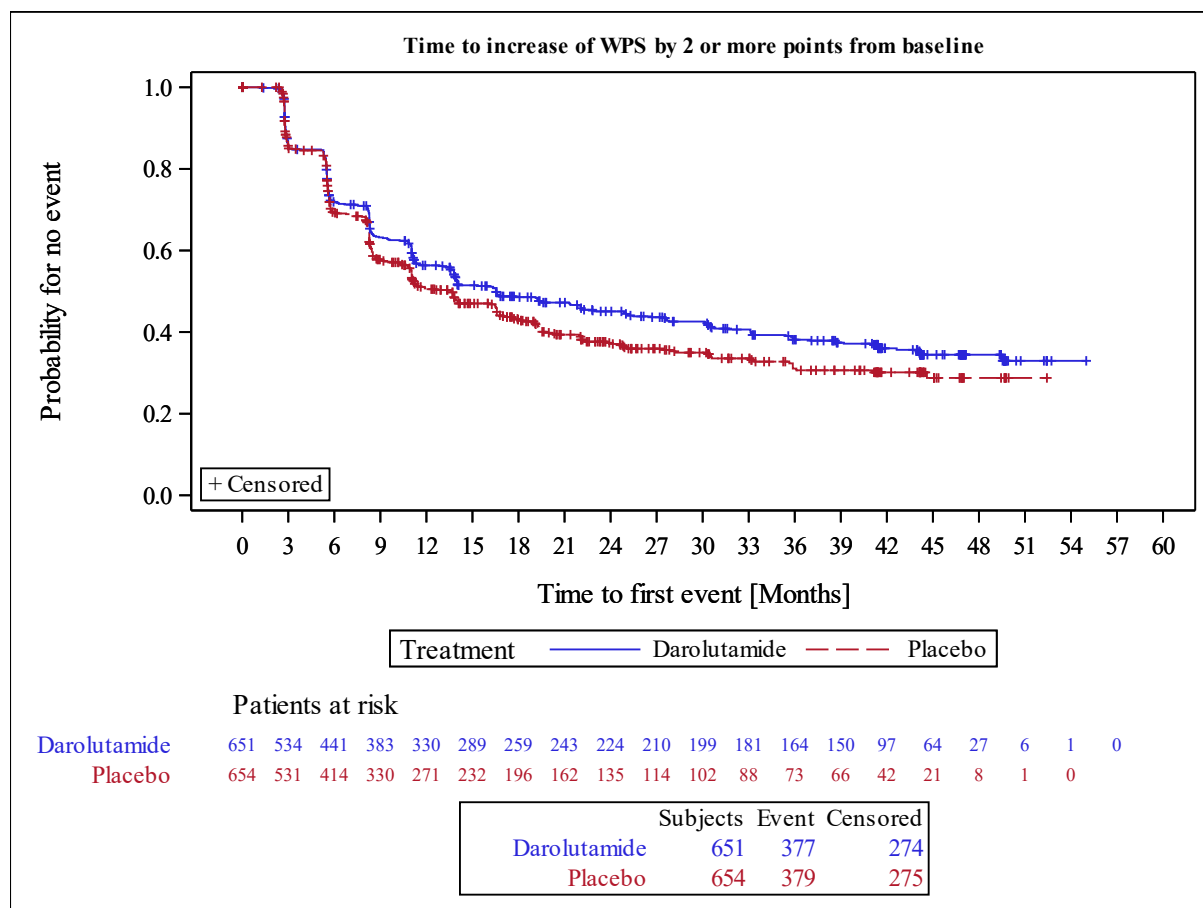


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) (Studie ARASENS, FAS)

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FAS: Full Analysis Set; WPS: Worst Pain Severity

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat bei 57,9% der Patienten eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 16,6 Monate. Unter Placebo + ADT + Docetaxel trat bei 58,0% der Patienten die Verschlechterung des stärksten Schmerzes auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 13,6 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,847 [0,733; 0,977]; p-Wert: 0,0219).

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.6 Initiierung einer Opioidtherapie – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Initiierung einer Opioidtherapie

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Initiierung einer Opioidtherapie wurde zusätzlich zum kombinierten Endpunkt Schmerzprogression in der ARASENS-Studie präspezifiziert. Er wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag der ersten Opioidaufnahme für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Opioidaufnahme für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage wurden zum Tag der letzten Erhebung des Analgetika-Gebrauchs oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. Patienten mit einer Opioidaufnahme für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage vor oder am Tag der Randomisierung wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Dieser präspezifizierte Endpunkt Initiierung einer Opioidtherapie und die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression unterscheiden sich hinsichtlich der Zensierung: Beim kombinierten Endpunkt Schmerzprogression wurden Patienten, die Opioidaufnahme aus jeglichem Grund innerhalb 4 Wochen vor oder am Tag der Randomisierung einnahmen, zum Tag der Randomisierung zensiert. Des Weiteren wurden bei der Analyse der Einzelkomponente Patienten zum Tag des Eintretens der anderen Einzelkomponente zensiert. Beides war beim hier separat dargestellten Endpunkt Initiierung einer Opioidtherapie nicht zutreffend.</p> <p>Da die Initiierung der Opioidtherapie bereits als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts Schmerzprogression untersucht wurde, wird der hier separat dargestellte Endpunkt aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer Opioidtherapie 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Initiierung einer Opioidtherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Initiierung einer Opioidtherapie	92/651 (14,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	117/654 (17,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,688</b> <b>[0,523; 0,906]</b> <b>0,0074</b>

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

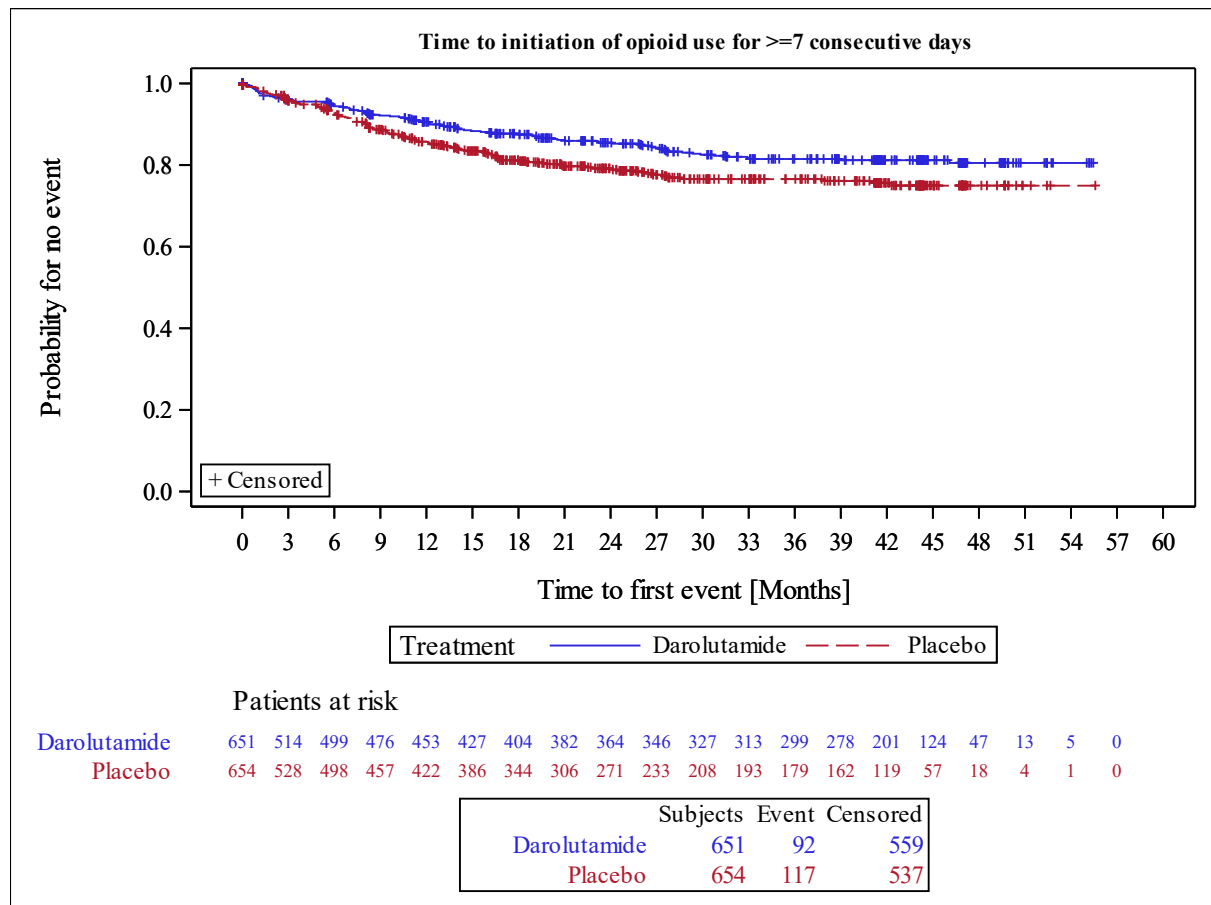


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Initiierung einer Opioidtherapie (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel wurde bei 14,1% der Patienten eine Opioidtherapie initiiert, unter Placebo + ADT + Docetaxel bei 17,9%, die mediane Zeit bis dorthin wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zur Initiierung einer Opioidtherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,688 [0,523; 0,906]; p-Wert: 0,0074).

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.7 Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-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 4-38: Operationalisierung von krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P)

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Wirksamkeitsendpunkt krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) wurde in der ARASENS-Studie präspezifiziert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung des FPSI-DRS-P um mindestens 3 Punkte.</p> <p>Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Symptome, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Beim FPSI-DRS-P stuften die Patienten die Schwere ihrer physischen Symptome (Energielosigkeit, Schmerz, Beschwerden beim Wasserlassen, Gewichtsverlust, Knochenschmerz, Fatigue, Schwäche in den Beinen, schmerzbedingte Einschränkungen, Appetit, Schlafverhalten) auf einer Skala von 0 (=überhaupt nicht) bis 4 (=sehr) ein. Der FPSI-DRS-P berechnete sich dann als Mittelwert über die physischen Symptome.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Verschlechterung des FPSI-DRS-P um mindestens 3 Punkte bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des FPSI-17 zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung des FPSI-17 oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der FPSI-17 wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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



Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim FPSI-17 handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	635 (97,5)	651	636 (97,7)
Visite 2/Woche 12	620	576 (92,9)	630	590 (93,7)
Visite 3/Woche 24	598	572 (95,7)	586	552 (94,2)
Visite 4/Woche 36	574	544 (94,8)	523	488 (93,3)
Visite 5/Woche 48	546	522 (95,6)	453	427 (94,3)
Visite 6/Woche 60	515	489 (95,0)	387	372 (96,1)
Visite 7/Woche 72	490	459 (93,7)	330	324 (98,2)
Visite 8/Woche 84	451	429 (95,1)	285	279 (97,9)
Visite 9/Woche 96	425	406 (95,5)	265	247 (93,2)
Visite 10/Woche 108	404	365 (90,3)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	190 (88,8)
Visite 12/Woche 132	374	335 (89,6)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	325 (91,0)	178	158 (88,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Visite 14/Woche 156	349	319 (91,4)	166	149 (89,8)
Visite 15/Woche 168	336	313 (93,2)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	296 (92,5)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91,0)
Visite 18/Woche 204	140	133 (95,0)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93,0)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100,0)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P)	351/651 (53,9)	19,3 [13,8; 24,8]	308/654 (47,1)	19,4 [15,4; 27,6]	1,043 [0,894; 1,217] 0,5854

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

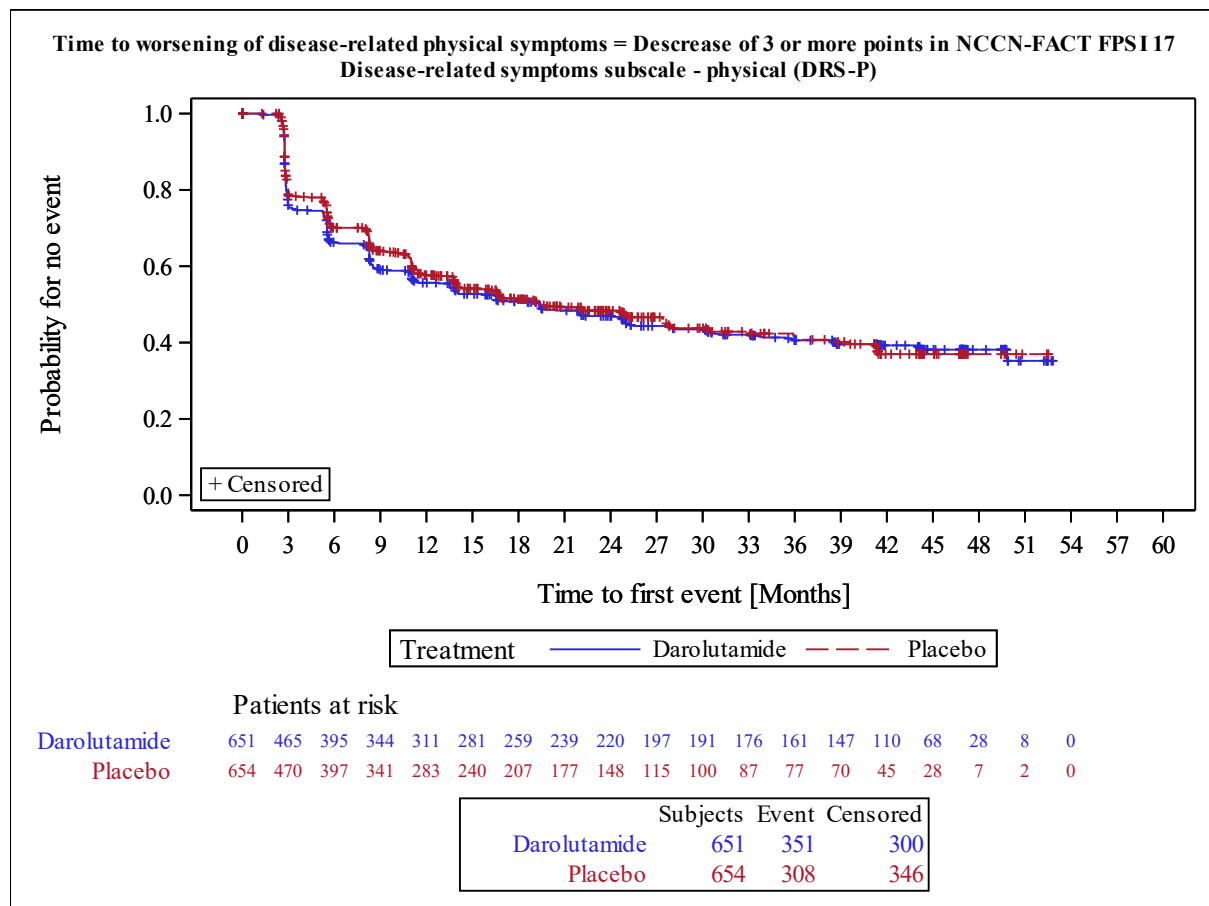


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; FPSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-krankheitsbezogene körperliche Symptome; NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel traten bei 53,9% der Patienten krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 19,3 Monate. Unter Placebo + ADT + Docetaxel traten bei 47,1% der Patienten krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 19,4 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.8 Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Wirksamkeitsendpunkt Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Initiierung der ersten anschließenden systemischen antineoplastischen Behandlung. Dabei konnte die anschließende antineoplastische Behandlung aufgrund des Prostatakarzinoms oder aufgrund weiterer primärer Malignitäten gegeben werden.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne anschließende antineoplastische Behandlung bis zum Datenschnitt wurden zum letzten bekannten Tag, an dem der Patient am Leben war, oder zum Tag des Todes oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p>Dieser Endpunkt wird aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung	219/651 (33,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	395/654 (60,4)	25,3 [23,1; 28,8]	<b>0,388</b> [0,328; 0,458] <0,0001

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
 N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
 Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

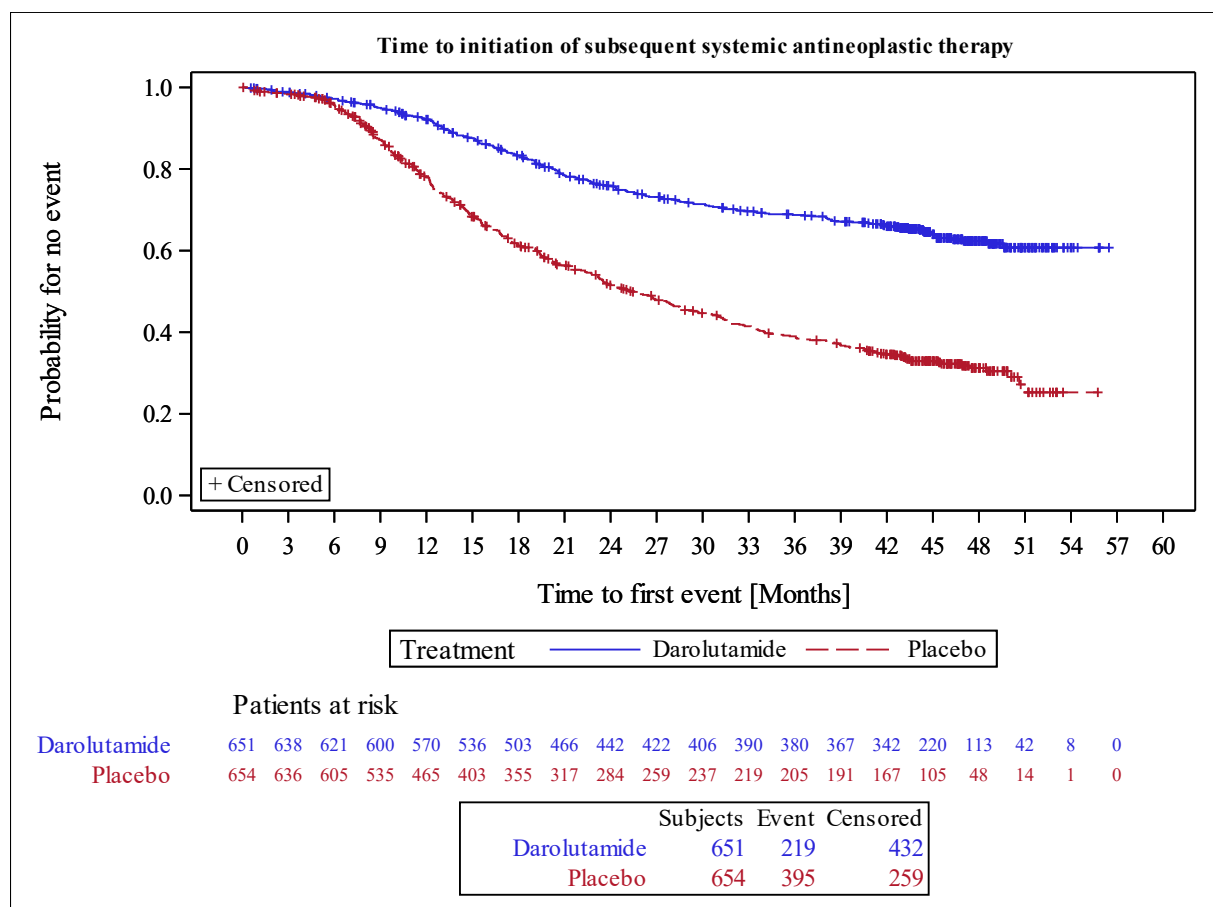


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel wurde bei 33,6% der Patienten eine anschließende antineoplastische Behandlung initiiert, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel wurde bei 60,4% der Patienten eine anschließende antineoplastische Behandlung initiiert, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 25,3 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,388 [0,328; 0,458]; p-Wert: <0,0001).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.9 Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom – RCT**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Wirksamkeitsendpunkt Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tag, an dem das erste der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine PSA-Progression nach den Kriterien der PCWG3, mit dem Serumtestosteron auf Kastrationsniveau &lt;0,50 ng/mL, wurde definiert als der Tag, an dem ein Anstieg von 25% oder mehr und ein absoluter Anstieg von 2 ng/mL oder mehr gegenüber Nadir (niedrigster Wert bei oder nach der Baseline) dokumentiert wurde. Beide Werte mussten durch eine zweite Messung mindestens 3 Wochen später bestätigt werden, einschließlich aller potenziellen PSA-Werte <math>\geq 2</math> ng/mL über Nadir und Anstiege <math>\geq 25\%</math> über Nadir zwischen der Erstbewertung und der Bestätigung. Diese Definition erforderte das Serumtestosteron auf Kastrationsniveau &lt;0,50 ng/mL und einen ersten Zeitpunkt der Bewertung mindestens 12 Wochen nach der Randomisierung.</li> <li>• Eine radiologische Progression von Weichteil- und viszerale Läsionen, definiert gemäß RECIST Version 1.1, basierend auf MRT-/CT-Aufnahmen von Brust, Bauch und Becken, wie von der PCWG3 empfohlen.</li> <li>• Eine radiologische Progression von Knochenläsionen, definiert gemäß den PCWG3-Kriterien auf der Grundlage einer Ganzkörperknochenszintigraphie. Hierbei wurden Knochenläsionen getrennt von Weichteil- und viszerale Läsionen erfasst.</li> </ul> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Untersuchung der Einzelkomponenten zu oder nach Baseline wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten mit PSA-Progression nach zwei oder mehr aufeinanderfolgend fehlenden Untersuchungen, ohne vorherige radiologische Progression, wurden zum Tag der letzten PSA-Untersuchung vor den fehlenden Untersuchungen oder zum Tag der letzten radiologischen Untersuchung (je nachdem was früher eintrat) zensiert. Patienten ohne kastrationsresistentes Prostatakarzinom wurden zum Tag der letzten Untersuchung der Einzelkomponenten oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. Patienten mit einer anschließenden antineoplastischen Behandlung ohne vorheriges Eintreten einer Einzelkomponente wurden zum Tag der letzten radiologischen Untersuchung vor oder zum Starttag der antineoplastischen Behandlung, zum Tag der letzten PSA-Untersuchung oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p> <p><u>Analyse der Einzelkomponenten:</u></p> <p>Da der Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, wurde auf die Darstellung der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>Dieser Endpunkt wird aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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



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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom	225/651 (34,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	391/654 (59,8)	19,1 [16,5; 21,8]	<b>0,357</b> [0,302; 0,421] <0,0001

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
 N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
 Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

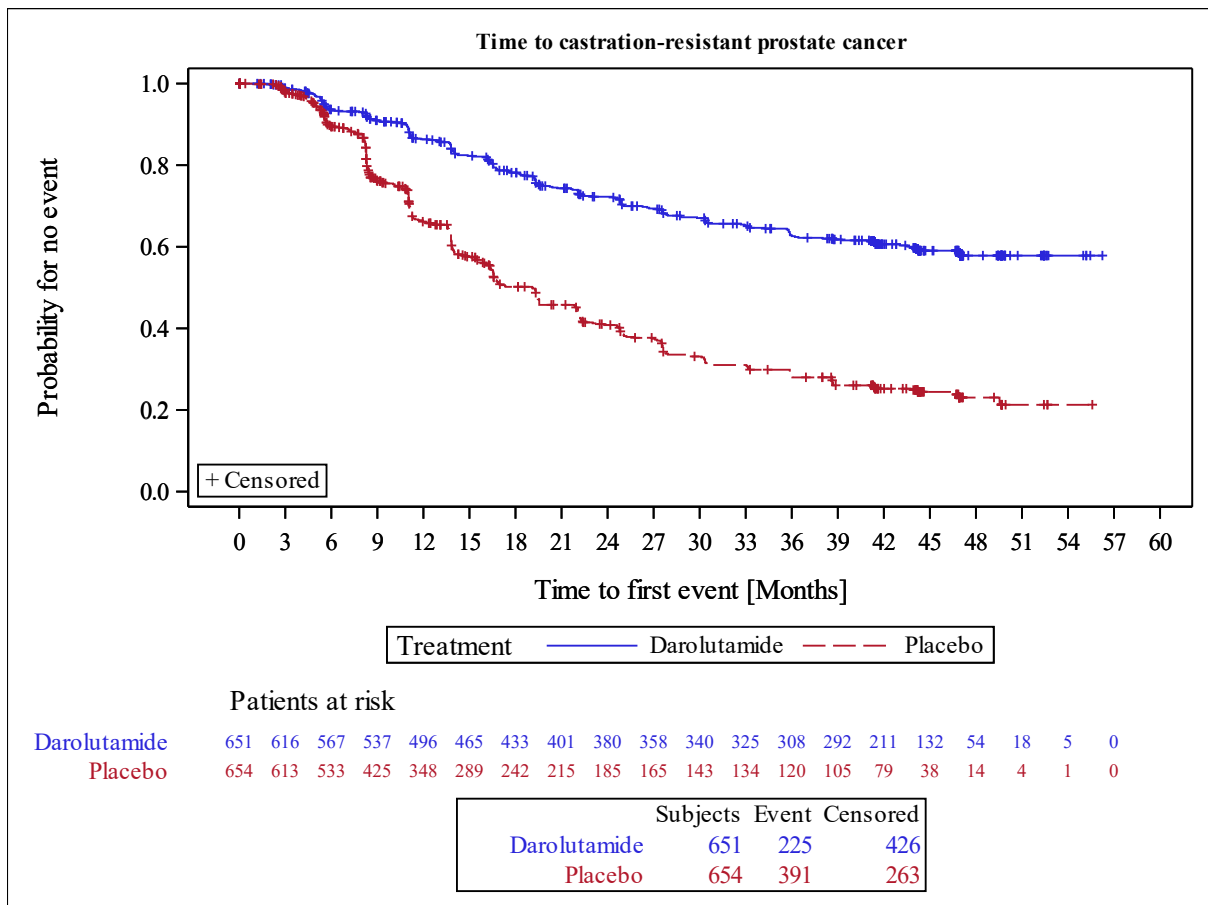


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat bei 34,6% der Patienten eine Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel trat bei 59,8% der Patienten eine Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 19,1 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,357 [0,302; 0,421]; p-Wert: <0,0001).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.10FPSI-17 Gesamtscore – RCT**

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von FPSI-17 Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Lebensqualitätsendpunkt FPSI-17 Gesamtscore wurde analysiert als mittlere Veränderung von Baseline über die Zeit. Ein höherer Wert des Scores impliziert eine niedrigere Symptomlast, eine höhere Lebensqualität und weniger Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen.</p> <p>Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Symptome, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Die Patienten stuften die Schwere ihrer körperlichen und emotionalen Symptome sowie ihrer Nebenwirkungen und ihre Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 4 ein. Gegebenenfalls wurden einzelne Items invertiert, damit die Skalen gleichgerichtet sind. Der Gesamtscore berechnete sich dann als Mittelwert über die einzelnen Fragen.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS), die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein MMRM berechnet, die Schätzung erfolgte durch die REML-Methode, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die individuen-spezifischen Effekte angenommen. Das Modell beinhaltete als feste Effekte den Baseline-Wert, die Behandlung, die Zeit in Form des Studientags und die Interaktion aus Behandlung und Zeit; außerdem einen individuen-spezifischen Effekt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der FPSI-17 wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FPSI-17 Gesamtscore 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim FPSI-17 handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FPSI-17 Gesamtscores nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	635 (97,5)	651	634 (97,4)
Visite 2/Woche 12	620	576 (92,9)	630	588 (93,3)
Visite 3/Woche 24	598	572 (95,7)	586	550 (93,9)
Visite 4/Woche 36	574	544 (94,8)	523	486 (92,9)
Visite 5/Woche 48	546	522 (95,6)	453	426 (94,0)
Visite 6/Woche 60	515	489 (95,0)	387	370 (95,6)
Visite 7/Woche 72	490	459 (93,7)	330	321 (97,3)
Visite 8/Woche 84	451	429 (95,1)	285	278 (97,5)
Visite 9/Woche 96	425	405 (95,3)	265	246 (92,8)
Visite 10/Woche 108	404	365 (90,3)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	189 (88,3)
Visite 12/Woche 132	374	335 (89,6)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	325 (91,0)	178	158 (88,8)
Visite 14/Woche 156	349	319 (91,4)	166	149 (89,8)
Visite 15/Woche 168	336	313 (93,2)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	295 (92,2)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91,0)
Visite 18/Woche 204	140	133 (95,0)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93,0)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100,0)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für mittlere Veränderung vom FPSI-17 Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel				Placebo + ADT + Docetaxel				Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI]; p-Wert SMWD [95%-KI]; p-Wert
FPSI-17 Gesamtscore	635	49,61 (8,53)	621	-1,86 (0,29)	634	49,92 (8,97)	616	-2,82 (0,31)	<b>0,96 [0,13; 1,79]; 0,0237</b> <b>0,13 [0,02; 0,24]; 0,0240</b>
Eine MWD/SMWD >0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

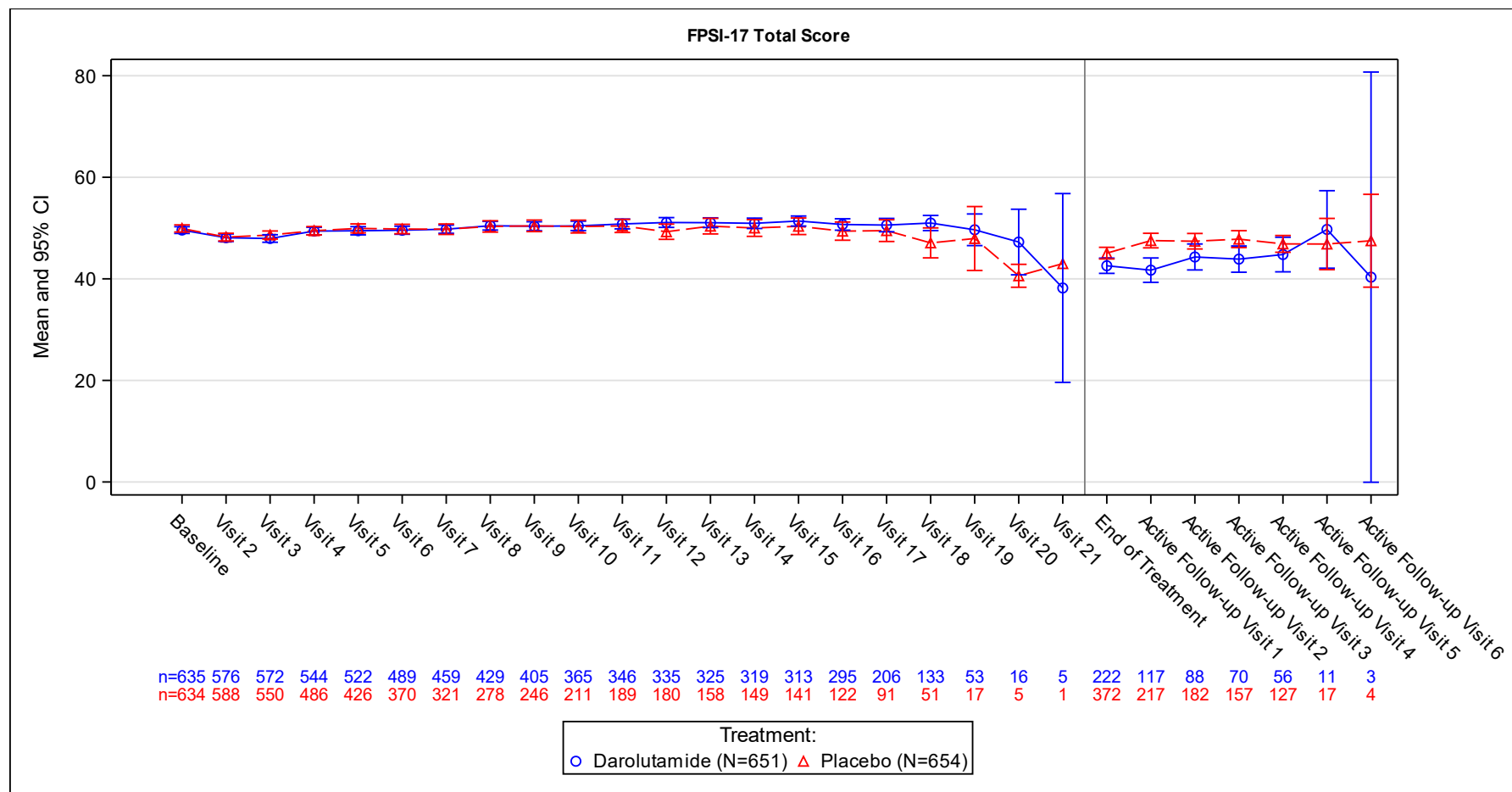


Abbildung 4-11: Verlaufskurve für FPSI-17 Gesamtscore (Studie ARASENS, FAS)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; FPSI-17: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index 17; N: Anzahl der Patienten



Hinsichtlich des FPSI-17 Gesamtscores zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (MWD [95%-KI]: 0,96 [0,13; 1,79]; p-Wert: 0,0237), die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,24]; p-Wert: 0,0240). Insgesamt blieb die Lebensqualität unter der Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel für eine lange Zeit erhalten.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.11 Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) – RCT**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Lebensqualitätsendpunkt Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) wurde analysiert als mittlere Veränderung des FPSI-FWB von Baseline über die Zeit. Ein höherer Wert des Scores impliziert eine bessere Funktion und mehr Wohlbefinden.</p> <p>Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Symptome, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Die Patienten stuften ihre Lebensqualität (Lebenslust, Lebensqualität) auf einer Skala von 0 bis 4 ein. Gegebenenfalls wurden einzelne Items invertiert, damit die Skalen gleichgerichtet sind. Der FPSI-FWB berechnete sich dann als Mittelwert über die einzelnen Fragen.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS), die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein MMRM berechnet, die Schätzung erfolgte durch die REML-Methode, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die individuen-spezifischen Effekte angenommen. Das Modell beinhaltet als feste Effekte den Baseline-Wert, die Behandlung, die Zeit in Form des Studientags und die Interaktion aus Behandlung und Zeit; außerdem einen individuen-spezifischen Effekt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der FPSI-17 wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim FPSI-17 handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	635 (97,5)	651	635 (97,5)
Visite 2/Woche 12	620	576 (92,9)	630	589 (93,5)
Visite 3/Woche 24	598	572 (95,7)	586	551 (94,0)
Visite 4/Woche 36	574	544 (94,8)	523	487 (93,1)
Visite 5/Woche 48	546	522 (95,6)	453	427 (94,3)
Visite 6/Woche 60	515	489 (95,0)	387	371 (95,9)
Visite 7/Woche 72	490	459 (93,7)	330	323 (97,9)
Visite 8/Woche 84	451	429 (95,1)	285	278 (97,5)
Visite 9/Woche 96	425	405 (95,3)	265	246 (92,8)
Visite 10/Woche 108	404	365 (90,3)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	190 (88,8)
Visite 12/Woche 132	374	335 (89,6)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	325 (91,0)	178	158 (88,8)
Visite 14/Woche 156	349	319 (91,4)	166	149 (89,8)
Visite 15/Woche 168	336	313 (93,2)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	295 (92,2)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91,0)
Visite 18/Woche 204	140	133 (95,0)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93,0)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100,0)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für mittlere Veränderung von Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel				Placebo + ADT + Docetaxel				Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI]; p-Wert SMWD [95%-KI]; p-Wert
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	635	4,85 (2,36)	621	-0,06 (0,06)	635	4,93 (2,37)	617	-0,13 (0,06)	0,07 [-0,10; 0,24]; 0,4374 0,04 [-0,07; 0,16]; 0,4377
Eine MWD/SMWD >0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

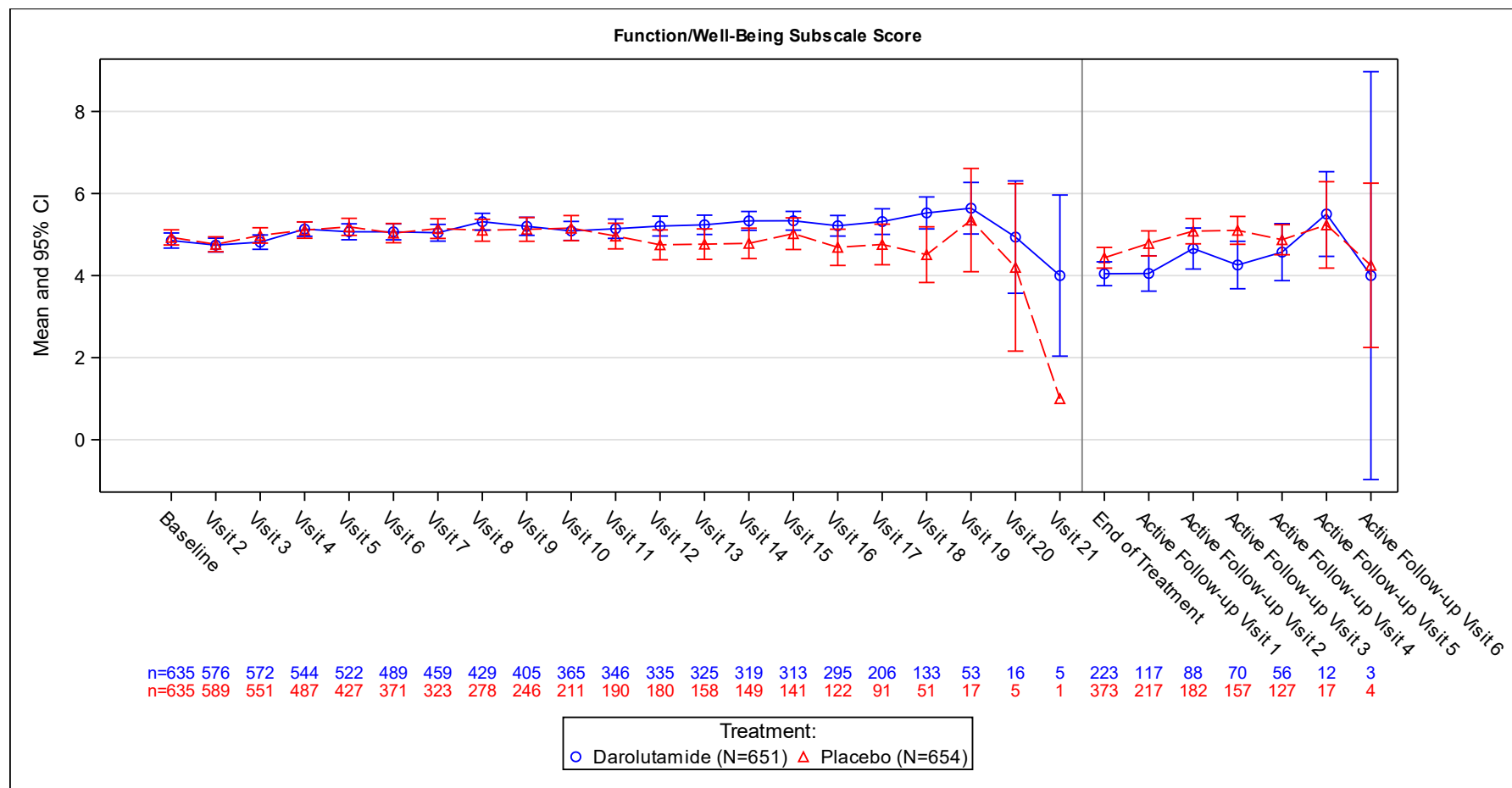


Abbildung 4-12: Verlaufskurve für Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) (Studie ARASENS, FAS)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; FPSI-FWB: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Funktion und Wohlbefinden; N: Anzahl der Patienten

Hinsichtlich Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB) ist der Unterschied zwischen Darolutamid + ADT + Docetaxel und Placebo + ADT + Docetaxel nicht statistisch signifikant. Insgesamt blieb die Funktion und das Wohlbefinden unter der Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel für eine lange Zeit erhalten.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.12 Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) – 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 von krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Lebensqualitätsendpunkt krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) wurde analysiert als mittlere Veränderung des FPSI-DRS-E von Baseline über die Zeit. Ein höherer Wert des Scores impliziert eine niedrigere Symptomlast.</p> <p>Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Symptome, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Beim FPSI-DRS-E stuften die Patienten die Schwere ihrer emotionalen Symptome (Sorge um die Verschlechterung des Zustands) auf einer Skala von 0 bis 4 ein. Gegebenenfalls wurden einzelne Items invertiert, damit die Skalen gleichgerichtet sind. Der Gesamtscore berechnete sich dann als Mittelwert über die einzelnen Fragen.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS), die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein MMRM berechnet, die Schätzung erfolgte durch die REML-Methode, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die individuen-spezifischen Effekte angenommen. Das Modell beinhaltet als feste Effekte den Baseline-Wert, die Behandlung, die Zeit in Form des Studientags und die Interaktion aus Behandlung und Zeit; außerdem einen individuen-spezifischen Effekt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der FPSI-17 wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim FPSI-17 handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der krankheitsbezogenen emotionalen Symptome (FPSI-DRS-E) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	635 (97,5)	651	636 (97,7)
Visite 2/Woche 12	620	576 (92,9)	630	590 (93,7)
Visite 3/Woche 24	598	572 (95,7)	586	552 (94,2)
Visite 4/Woche 36	574	544 (94,8)	523	488 (93,3)
Visite 5/Woche 48	546	522 (95,6)	453	427 (94,3)
Visite 6/Woche 60	515	489 (95,0)	387	372 (96,1)
Visite 7/Woche 72	490	459 (93,7)	330	323 (97,9)
Visite 8/Woche 84	451	429 (95,1)	285	279 (97,9)
Visite 9/Woche 96	425	406 (95,5)	265	247 (93,2)
Visite 10/Woche 108	404	365 (90,3)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	189 (88,3)
Visite 12/Woche 132	374	335 (89,6)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	325 (91,0)	178	158 (88,8)
Visite 14/Woche 156	349	319 (91,4)	166	149 (89,8)
Visite 15/Woche 168	336	313 (93,2)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	296 (92,5)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91,0)
Visite 18/Woche 204	140	133 (95,0)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93,0)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100,0)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für mittlere Veränderung von krankheitsbezogenen emotionalen Symptomen (FPSI-DRS-E) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel				Placebo + ADT + Docetaxel				Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI]; p-Wert SMWD [95%-KI]; p-Wert
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	635	2,29 (1,28)	621	0,35 (0,03)	636	2,31 (1,35)	618	0,25 (0,04)	<b>0,10 [0,01; 0,20]; 0,0358</b> <b>0,12 [0,01; 0,23]; 0,0360</b>
Eine MWD/SMWD >0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

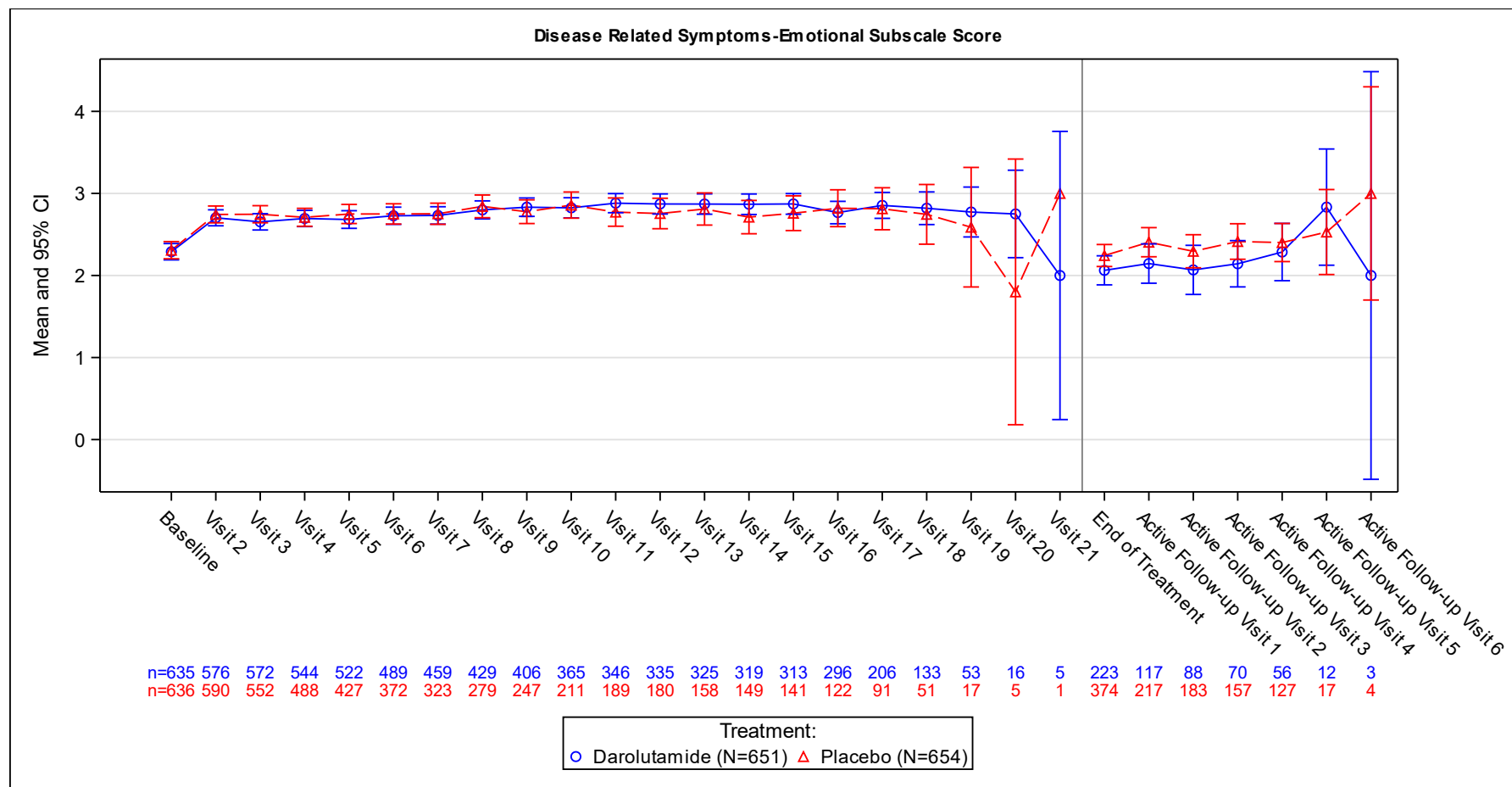


Abbildung 4-13: Verlaufskurve für krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) (Studie ARASENS, FAS)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; FPSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-krankheitsbezogene emotionale Symptome; N: Anzahl der Patienten

Hinsichtlich der krankheitsbezogenen emotionalen Symptome (FPSI-DRS-E) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,20]; p-Wert: 0,0358) zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]; p-Wert: 0,0360). Insgesamt verstärkte sich die Sorge um die Verschlechterung des Gesundheitszustands unter der Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel nicht im Laufe der Zeit.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.13 Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) – RCT**

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>Der Verträglichkeitsendpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) wurde analysiert als mittlere Veränderung des FPSI-TSE von Baseline über die Zeit. Ein höherer Wert des Scores impliziert weniger Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen.</p> <p>Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Symptome, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Die Patienten stuften die Schwere ihrer Nebenwirkungen (Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Sexualleben, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen der Behandlung) auf einer Skala von 0 bis 4 ein. Gegebenenfalls wurden einzelne Items invertiert, damit die Skalen gleichgerichtet sind. Der FPSI-TSE berechnete sich dann als Mittelwert über die einzelnen Fragen.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS), die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein MMRM berechnet, die Schätzung erfolgte durch die REML-Methode, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die individuen-spezifischen Effekte angenommen. Das Modell beinhaltet als feste Effekte den Baseline-Wert, die Behandlung, die Zeit in Form des Studientags und die Interaktion aus Behandlung und Zeit; außerdem einen individuen-spezifischen Effekt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der SMWD (Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der FPSI-17 wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim FPSI-17 handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Rücklaufquoten der Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) nach Erhebungszeitpunkt (Studie ARASENS, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
Baseline/Tag 1	651	635 (97,5)	651	634 (97,4)
Visite 2/Woche 12	620	576 (92,9)	630	588 (93,3)
Visite 3/Woche 24	598	572 (95,7)	586	550 (93,9)
Visite 4/Woche 36	574	544 (94,8)	523	486 (92,9)
Visite 5/Woche 48	546	522 (95,6)	453	426 (94,0)
Visite 6/Woche 60	515	489 (95,0)	387	370 (95,6)
Visite 7/Woche 72	490	459 (93,7)	330	322 (97,6)
Visite 8/Woche 84	451	429 (95,1)	285	278 (97,5)
Visite 9/Woche 96	425	406 (95,5)	265	246 (92,8)
Visite 10/Woche 108	404	365 (90,3)	238	211 (88,7)
Visite 11/Woche 120	390	346 (88,7)	214	190 (88,8)
Visite 12/Woche 132	374	335 (89,6)	196	180 (91,8)
Visite 13/Woche 144	357	325 (91,0)	178	158 (88,8)
Visite 14/Woche 156	349	319 (91,4)	166	149 (89,8)
Visite 15/Woche 168	336	313 (93,2)	156	141 (90,4)
Visite 16/Woche 180	320	296 (92,5)	138	122 (88,4)
Visite 17/Woche 192	226	206 (91,2)	100	91 (91,0)
Visite 18/Woche 204	140	133 (95,0)	54	51 (94,4)
Visite 19/Woche 216	57	53 (93,0)	19	17 (89,5)
Visite 20/Woche 228	21	16 (76,2)	5	5 (100,0)
Visite 21/Woche 240	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

a: Lebende Patienten unter Behandlung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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



Tabelle 4-63: Ergebnisse für mittlere Veränderung von Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel				Placebo + ADT + Docetaxel				Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI]; p-Wert SMWD [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	635	11,60 (2,00)	621	-0,64 (0,06)	634	11,65 (2,05)	616	-0,82 (0,07)	<b>0,18 [0,00; 0,36]; 0,0443</b> <b>0,11 [0,00; 0,23]; 0,0445</b>
Eine MWD/SMWD >0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

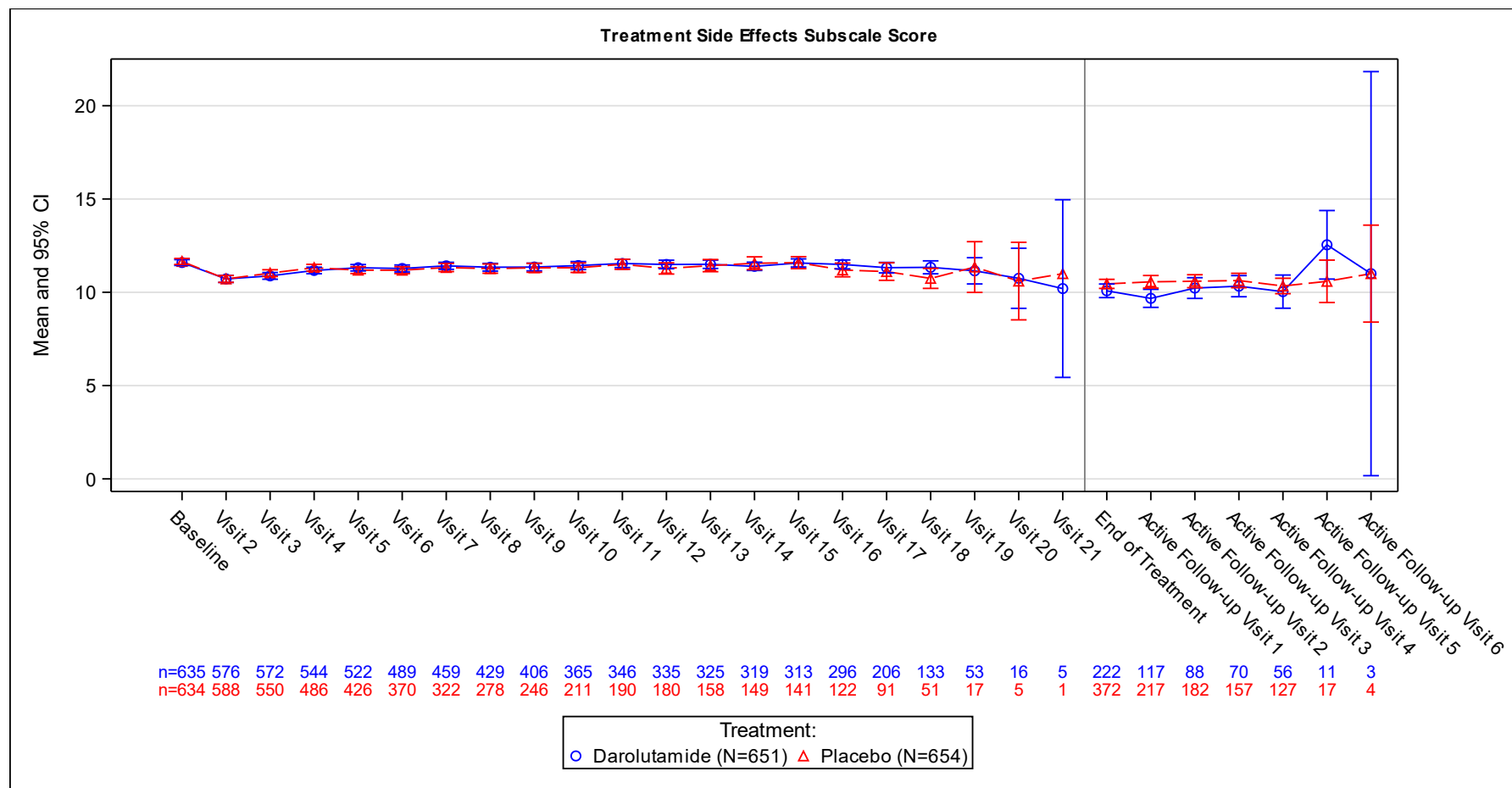


Abbildung 4-14: Verlaufskurve für Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) (Studie ARASENS, FAS)

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis set; FPSI-TSE: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Treatment Side Effects; N: Anzahl der Patienten

Hinsichtlich der Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (MWD [95%-KI]: 0,18 [0,00; 0,36]; p-Wert: 0,0443), die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,11 [0,00; 0,23]; p-Wert: 0,0445). Insgesamt fühlten sich die Patienten im Laufe der Zeit durch Nebenwirkungen nicht zusätzlich beeinträchtigt.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.14 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 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ARASENS	<p>UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation +30 Tage auftraten. Sie wurden kodiert gemäß MedDRA Version 24.1, die Einteilung des Schweregrads folgte der CTCAE Version 4.03.</p> <p>Folgende UE wurden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtraten: <ul style="list-style-type: none"> <li>o UE</li> <li>o SUE</li> <li>o Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>o Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>, ergänzend dargestellt)</li> <li>o UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten</li> <li>o UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo führten (ergänzend dargestellt)</li> <li>o UE, die zum Abbruch von Docetaxel führten (ergänzend dargestellt)</li> <li>o UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <sup>a</sup></li> <li>o SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <sup>a</sup></li> <li>o Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>- Häufige UE <sup>b</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>o SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>o Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> </ul> </li> <li>- UESI <sup>b</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o UESI</li> <li>o Schwerwiegende UESI</li> <li>o Schwere UESI (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>o Nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>)</li> </ul> <p>UESI wurden in der ARASENS-Studie präspezifiziert, die detaillierten Definitionen wurden in Tabelle 4-65 dargestellt.</p> </li> <li>- UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten, getrennt nach SOC und PT <sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Statistische Analysen:</b></p> <p>Zur Analyse der UE wurde eine TTE-Analyse durchgeführt, um die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen zu berücksichtigen. Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (SAF), wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten wurden dem Darolutamid-Arm zugeordnet, wenn sie mindestens eine Dosis Darolutamid erhielten; Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeordnet, wenn sie nur Placebo erhielten.</p> <p>Es wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines unstratifzierten Cox-Modells berechnet.</p> <p>Patienten ohne UE bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Studienmedikation +30 Tage, zum letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, oder zum Tag des Datenschnitts (je nachdem was früher eintrat) zensiert.</p>
	a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PT Tumorschmerzen, PT Krebschmerzen, PT Prostatakarzinom, PT Metastasen im Zentralnervensystem, PT Lungenmetastasen, PT Tumorkompression aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</li> <li>- PT Radikale Prostatektomie aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe bei Patienten, die kein zusätzliches primäres Malignom aufwiesen.</li> </ul> <p>b: Die Kaplan-Meier-Kurven zu häufigen UE und UESI sind in Anhang 4-G abgelegt. c: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Tabelle 4-65: Definition der unerwünschten Ereignisse vom speziellem Interesse

UESI Gruppierter Term	MedDRA Suchkriterien
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	HLT: Frakturen und Luxationen NEC (ohne PT: Gelenkluxation, pathologische Gelenkluxation) HLT: Frakturen und Luxationen der Gliedmaßen (ohne PT: Radiuskopfluxation) HLT: Frakturen und Luxationen des Beckens HLT: Schädelfrakturen, Frakturen und Luxationen der Gesichtsknochen HLT: Frakturen und Luxationen der Wirbelsäule (ohne PT: Wirbelluxation) HLT: Frakturen und Luxationen des Brustkorbs (ohne PT: Luxation des Sternums) Ausschluss des PT: pathologische Fraktur
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	MLG: Hyperglykämie <sup>a</sup> PT: Diabetes mellitus; Diabetes mellitus ungenügend eingestellt; diabetische metabolische Dekompensation; Diabetes mellitus Typ 2; diabetische Ketoazidose
Sturz <sup>b</sup>	PT: Sturz PT: Unfall
Müdigkeit/asthenischer Zustand	MLG: Verringerte allgemeine Kraft und Energie <sup>c</sup> PT: Lethargie; chronisches Ermüdungssyndrom; Unwohlsein
Gewichtsreduktion	MLG: Gewichtsreduktion <sup>d</sup>
Hautausschlag	MLG: Hautausschlag <sup>e</sup> MLG: Hautrötung <sup>f</sup> PT: Dermatitis
Krampfanfall	MLG: Krampfanfall <sup>g</sup>
Bluthochdruck	MLG: Bluthochdruck <sup>h</sup>
Gefäßerweiterung und Rötung	MLG: Gefäßerweiterung und Rötung <sup>i</sup>
Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	HLGT: Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung
Depressive Stimmung	HLGT: Depressive Zustandsbilder
Erkrankung der Brustdrüse/Gynäkomastie	HLGT: Erkrankungen der Brustdrüse

UESI Gruppierter Term	MedDRA Suchkriterien
Herzerkrankung	HLGT: Herzrhythmusstörungen HLGT: Erkrankungen der Koronararterien HLGT: Herzversagen
Zerebrale Ischämie	MLG: Hirninfarkt und Schlaganfall, nicht spezifiziert als hämorrhagisch oder ischämisch <sup>j</sup> MLG: Zerebraler ischämischer Infarkt und Schlaganfall <sup>k</sup> PT: Zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	MLG: Zerebrale und intrakranielle Blutungen <sup>l</sup>
<p>a: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Hyperglykämie eingingen: Hyperglykämie, Glukose im Blut erhöht, eingeschränkte Glukosetoleranz, Glykosurie, Glukose im Urin nachweisbar, glykolisiertes Hämoglobin erhöht.</p> <p>b: Basierend auf der Überprüfung des Wortlauts wurde das Suchkriterium „Sturz“ um den PT Unfall erweitert.</p> <p>c: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG verringerte allgemeine Kraft und Energie eingingen: Ermüdung, Asthenie, Physische Dekonditionierung.</p> <p>d: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Gewichtsreduktion eingingen: Gewicht erniedrigt.</p> <p>e: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Hautausschlag eingingen: Ausschlag, Ausschlag makulopapulös, Medikamentenausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag papulös, Ausschlag follikulär, Ausschlag pustulös, blasiger Hautausschlag.</p> <p>f: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Hautrötung eingingen: Erythem.</p> <p>g: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Krampfanfall eingingen: Krampfanfall, fokale dyskognitive Anfälle, Epilepsie.</p> <p>h: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Bluthochdruck eingingen: Hypertonie, Blutdruck erhöht.</p> <p>i: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Gefäßerweiterung und Rötung eingingen: Hitzewallung, Flush.</p> <p>j: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG Hirninfarkt und Schlaganfall, nicht spezifiziert als hämorrhagisch oder ischämisch, eingingen: Hirninfarkt, apoplektischer Insult, Infarkt der Basalganglien.</p> <p>k: In der ARASENS-Studie wurden keine PT berichtet, die in die MLG zerebraler ischämischer Infarkt und Schlaganfall eingingen.</p> <p>l: In der ARASENS-Studie wurden folgende PT berichtet, die in die MLG zerebrale und intrakranielle Blutungen eingingen: hämorrhagischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, extradurales Hämatom, subdurale Blutung, intrakranielle Blutung.</p> <p>Die Definitionen der MLG sind im klinischen Studienbericht, Tabelle 14.3.1.2/7s1: Definition of Adverse Event MedDRA Labeling groupings (MLG) (Safety analysis set), gelistet. Die in der ARASENS-Studie berichteten PT und ihre Häufigkeiten sind dem klinischen Studienbericht, Tabelle 14.3.1/44 zu entnehmen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

*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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ARASENS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Safety Analysis Set, SAF) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Im Nachgang zu einem standardisierten Monitoring-Prozesses wurden bei zwei US-Studienzentren UE-Daten aktualisiert und in einem Safety-Update Report basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt. Hinsichtlich der Ergebnisse der UE zwischen dem primären Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 und dem Safety-Update ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Aus Gründen der vollständigen Transparenz werden die Analysen basierend auf dem Safety-Update ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da die Auswirkungen der Aktualisierung der UE eingehend untersucht wurden und sich keine relevanten Unterschiede zu den korrigierten Analysen ergaben.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE	649/652 (99,5)	0,5 [0,5; 0,6]	643/650 (98,9)	0,5 [0,5; 0,6]	0,967 [0,867; 1,078] 0,5312
SUE	292/652 (44,8)	45,6 [34,9; N.B.]	275/650 (42,3)	40,0 [28,8; N.B.]	0,938 [0,795; 1,107] 0,4471
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	458/652 (70,2)	4,0 [3,1; 6,5]	439/650 (67,5)	3,9 [2,9; 5,7]	0,970 [0,851; 1,106] 0,6459
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <3)	645/652 (98,9)	0,6 [0,5; 0,6]	637/650 (98,0)	0,6 [0,5; 0,6]	0,987 [0,885; 1,102] 0,8136
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/ Placebo oder Docetaxel führten	123/652 (18,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	114/650 (17,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,954 [0,738; 1,233] 0,7189
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/ Placebo führten	88/652 (13,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	69/650 (10,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,051 [0,765; 1,444] 0,7585
UE, die zum Abbruch von Docetaxel führten	52/652 (8,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	67/650 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,778 [0,541; 1,117] 0,1720
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	649/652 (99,5)	0,5 [0,5; 0,6]	643/650 (98,9)	0,5 [0,5; 0,6]	0,967 [0,867; 1,079] 0,5371
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	286/652 (43,9)	49,0 [36,9; N.B.]	273/650 (42,0)	40,0 [28,8; N.B.]	0,926 [0,784; 1,095] 0,3694
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	455/652 (69,8)	4,0 [3,1; 6,5]	439/650 (67,5)	3,9 [2,9; 5,7]	0,964 [0,845; 1,099] 0,5841
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					



Hinsichtlich der Gesamtraten traten unter Darolutamid + ADT + Docetaxel bei 99,5% der Patienten UE, bei 44,8% SUE sowie bei 70,2% schwere UE auf. Unter Placebo + ADT +Docetaxel traten bei 98,9% der Patienten UE, bei 42,3% SUE sowie bei 67,5% schwere UE auf. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der jeweiligen Analyse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigten sich nahezu dieselben Ergebnisse und es ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten, traten bei 18,9% der Patienten im Darolutamid + ADT + Docetaxel-Arm und bei 17,5% der Patienten im Placebo + ADT +Docetaxel-Arm auf. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. UE, die zum Abbruch der Einzelkomponenten der Therapie (Darolutamid oder Placebo bzw. Docetaxel) führten, unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant.

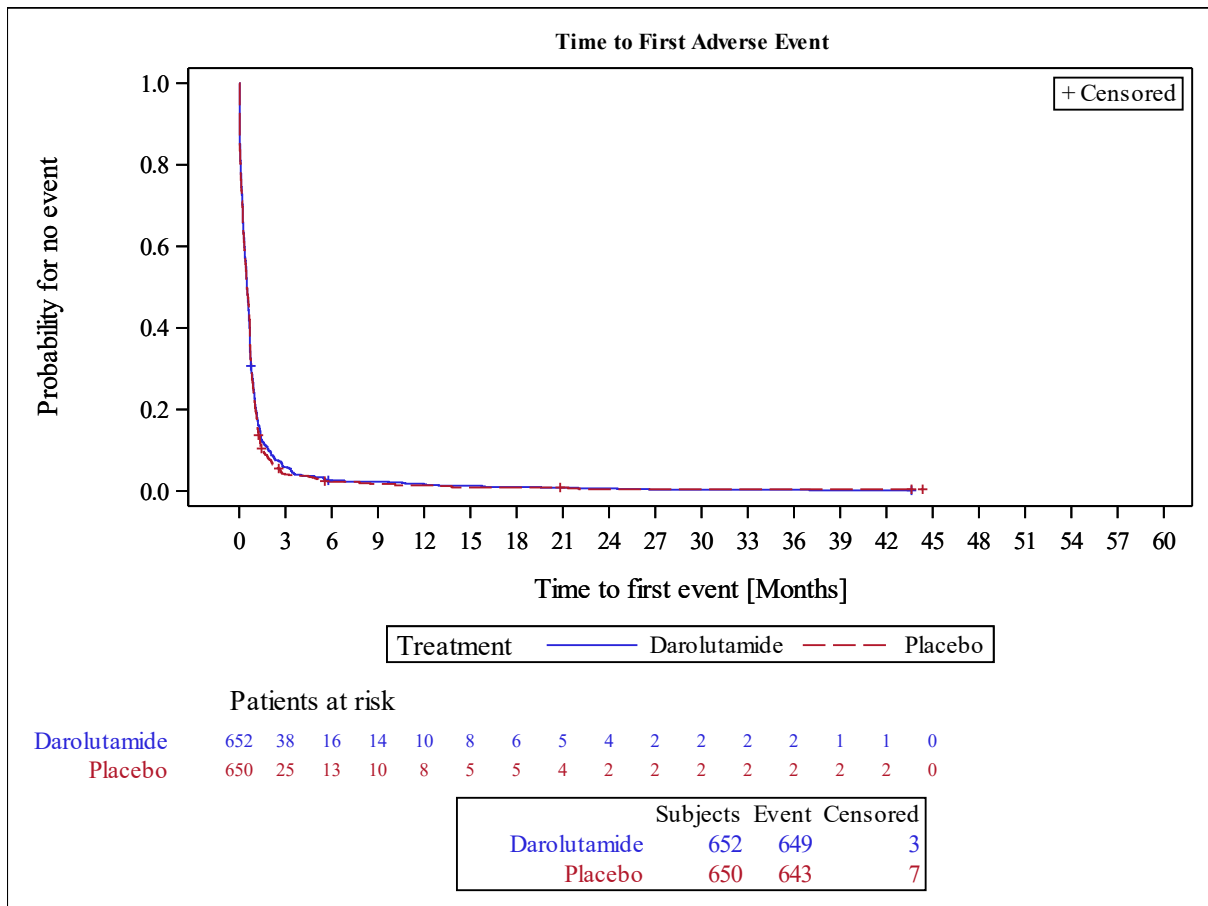


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

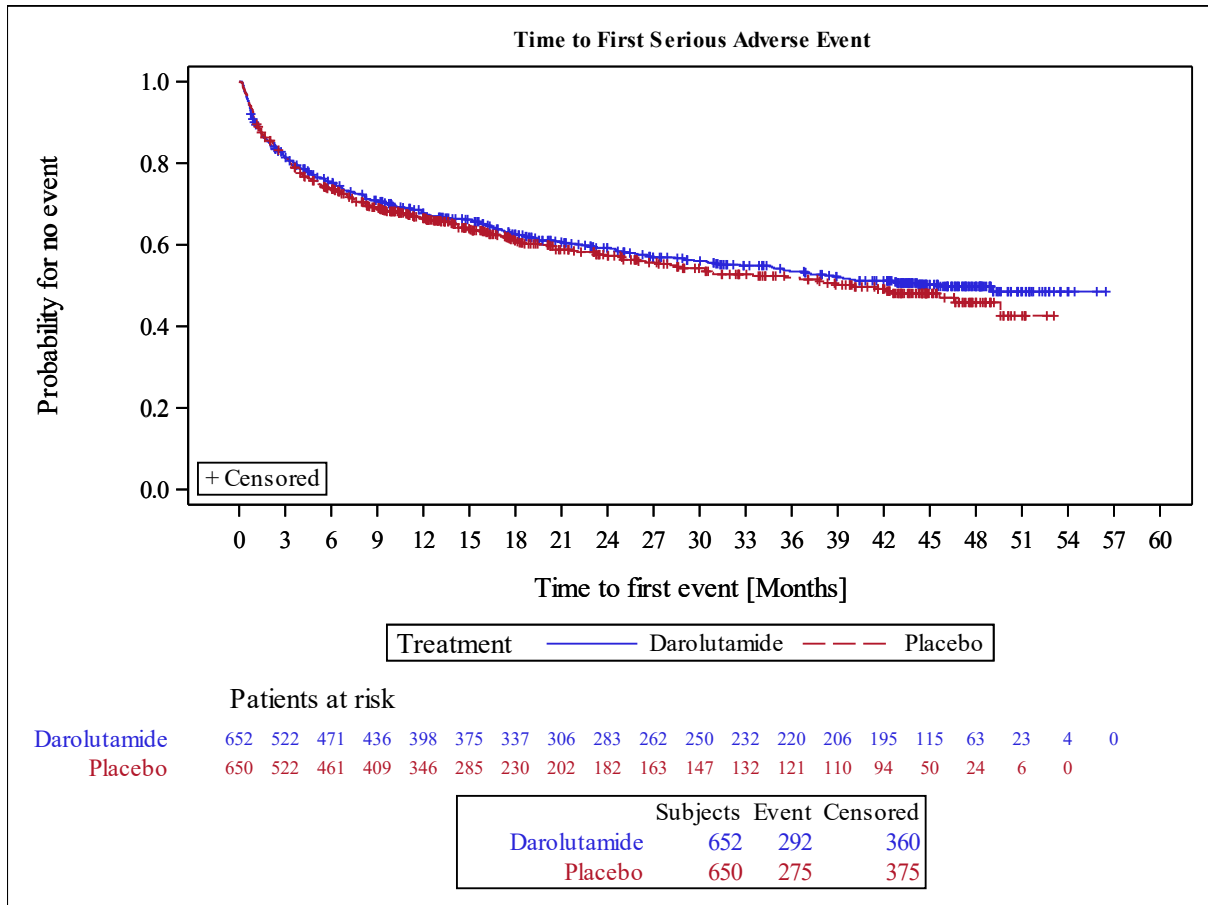


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten SUE (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

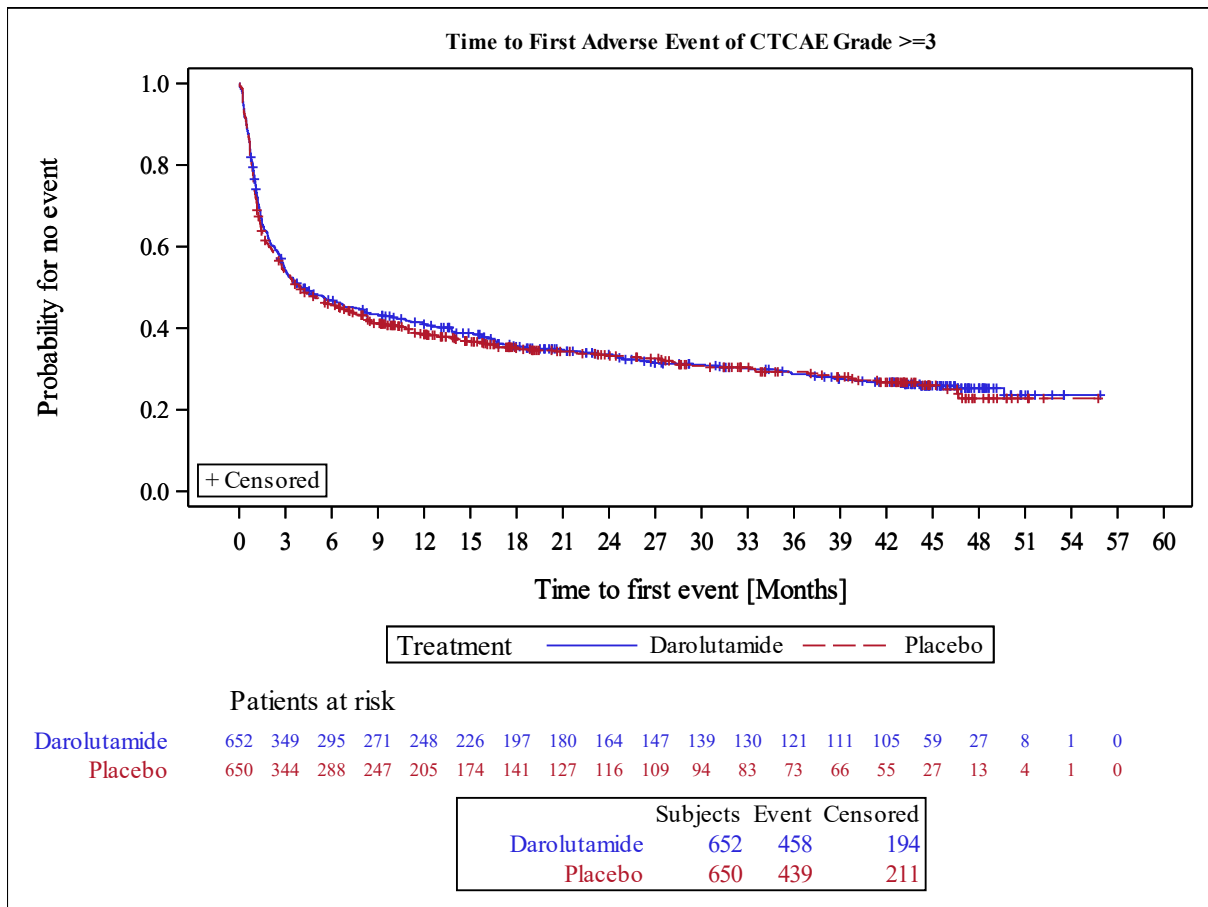


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamttraten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Studie ARASENS, FAS)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

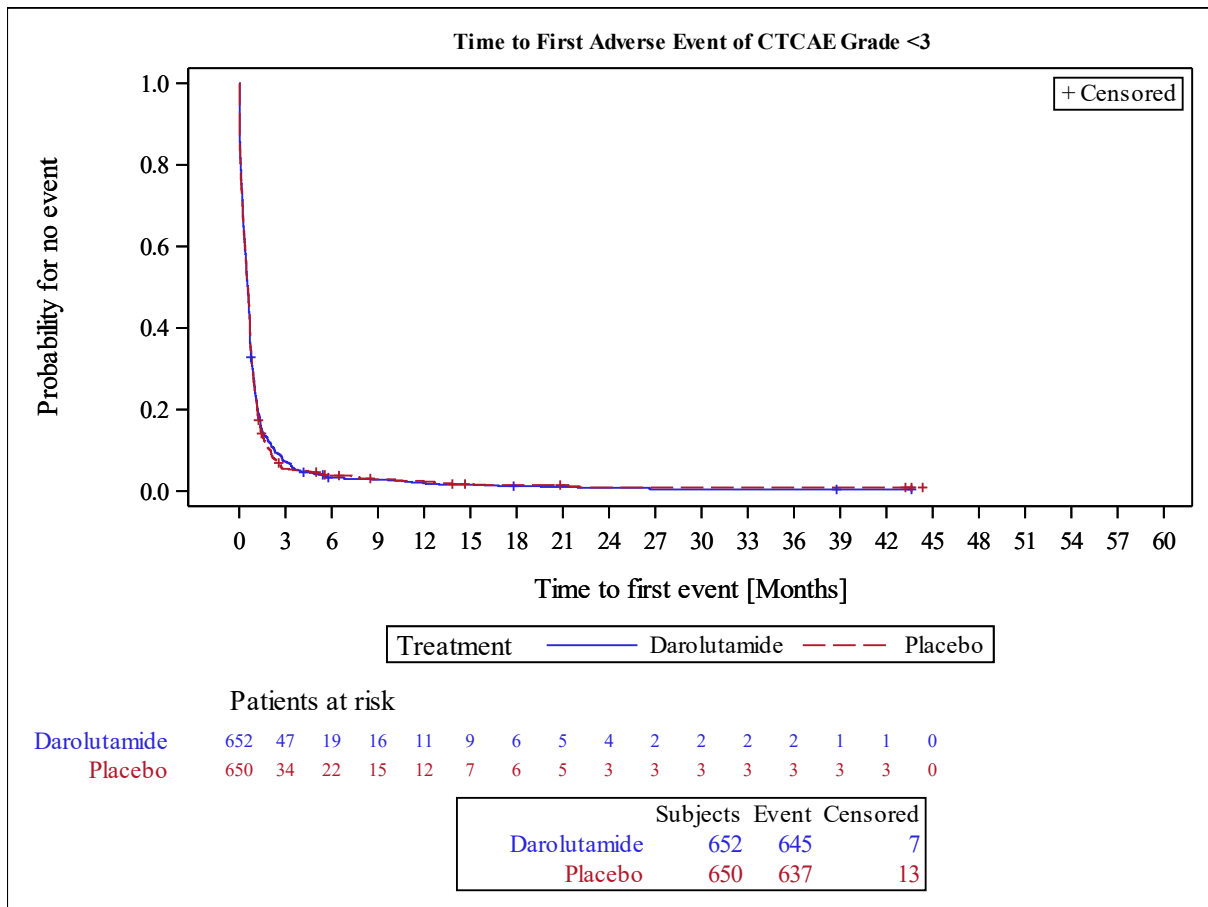


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <3) (Studie ARASENS, FAS)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

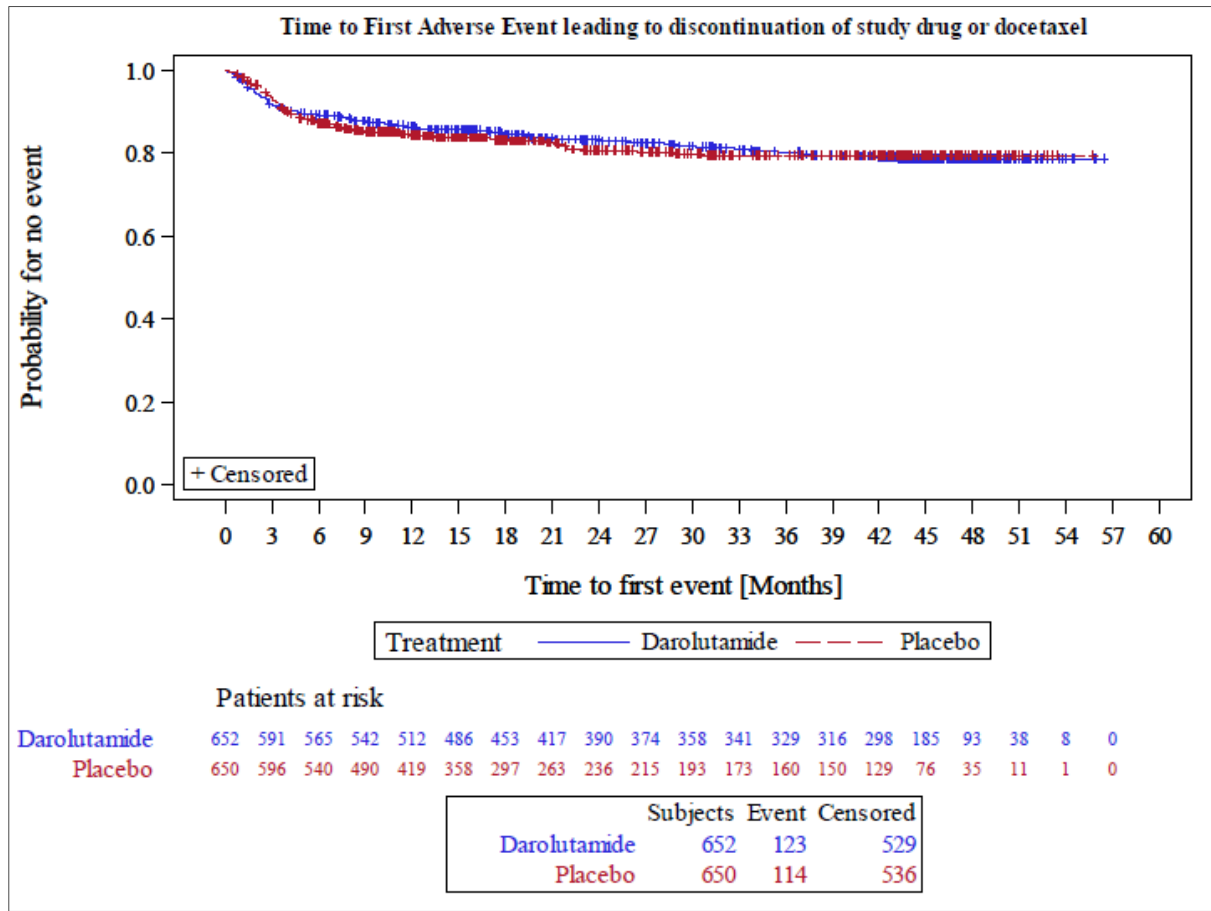


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

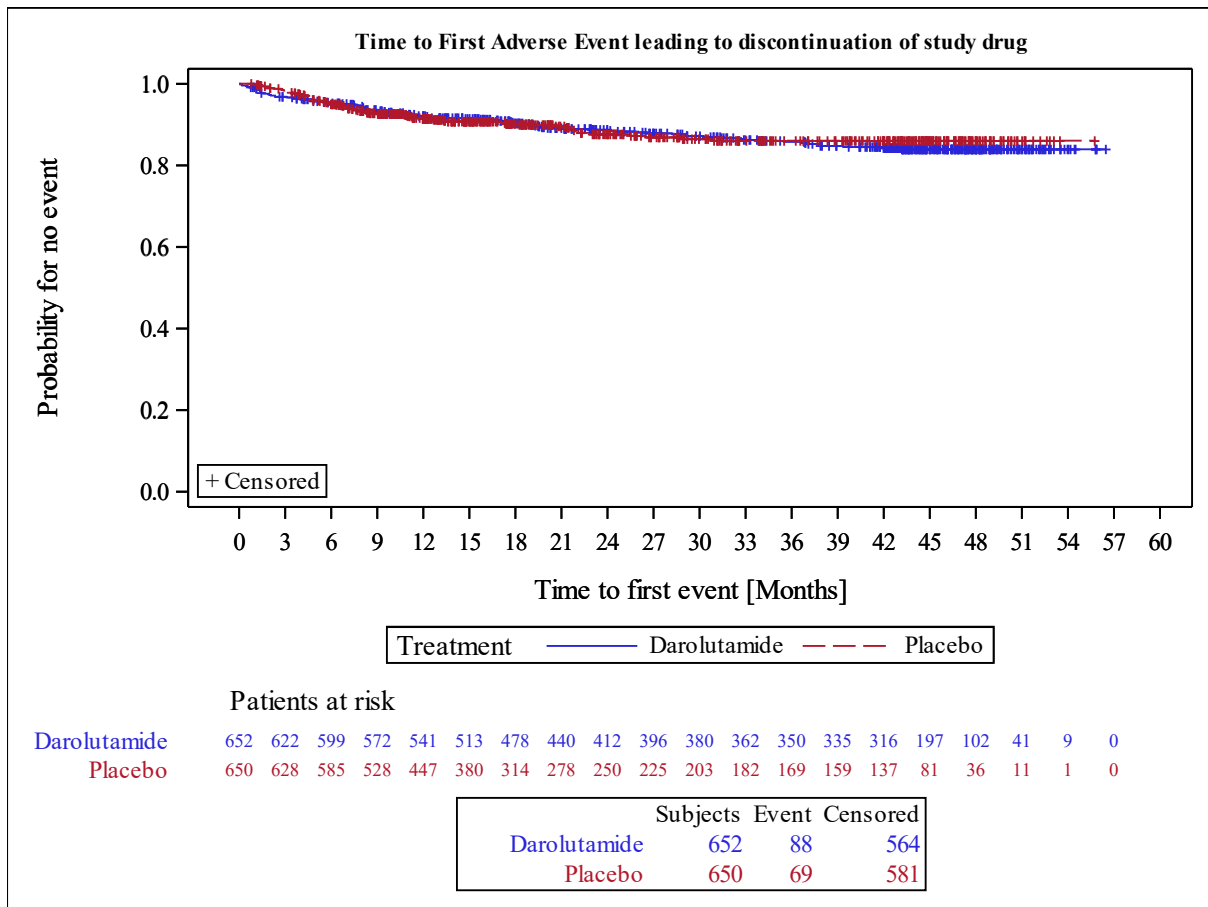


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo führten (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

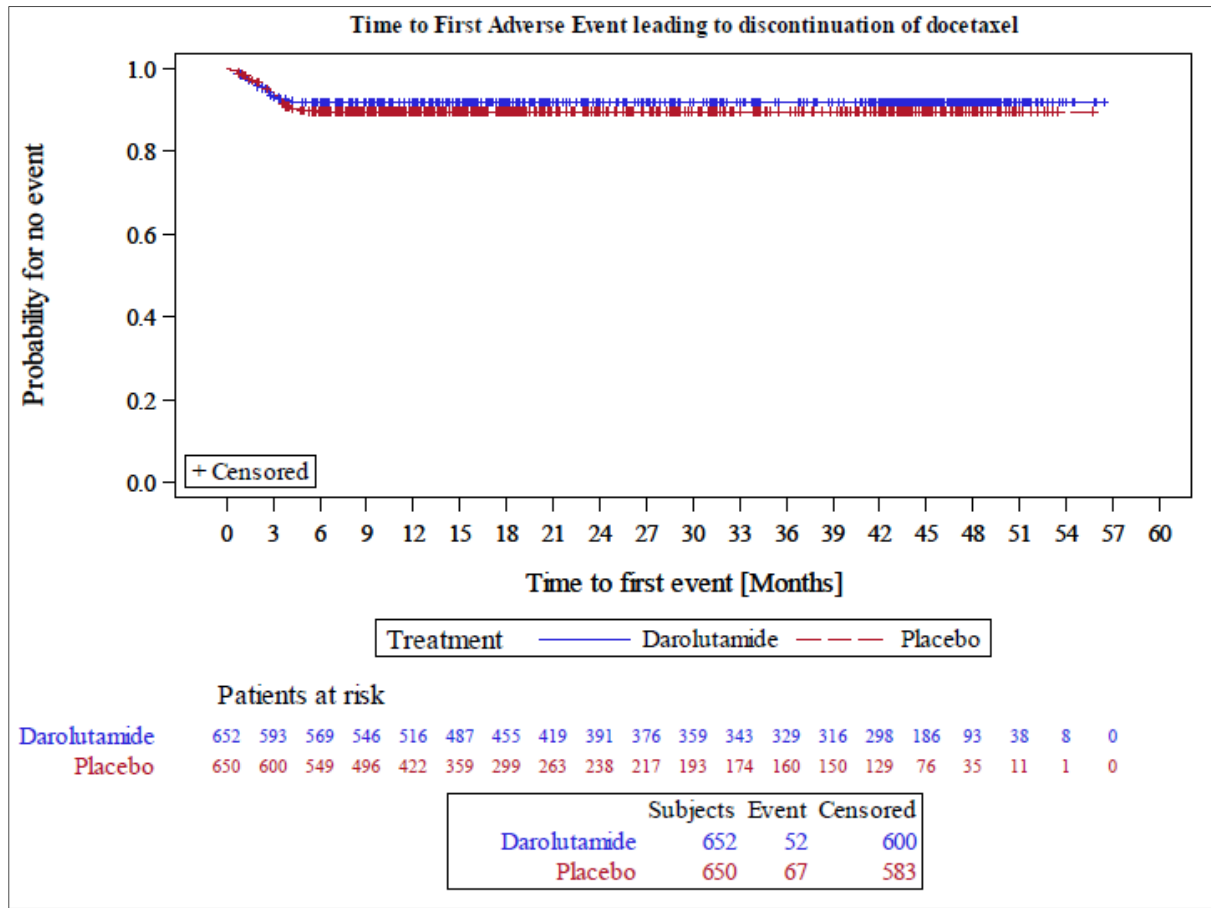


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE, die zum Abbruch von Docetaxel führten (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

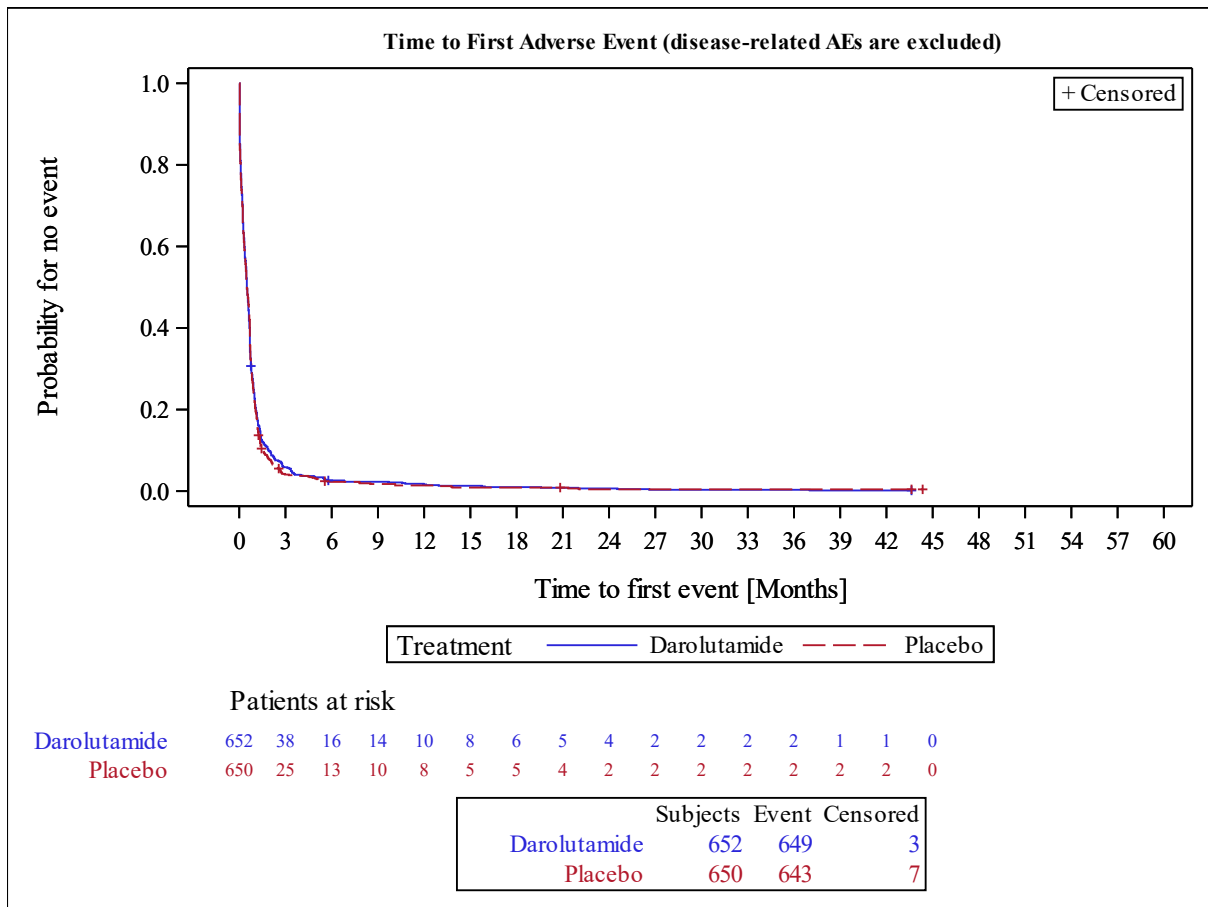


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis



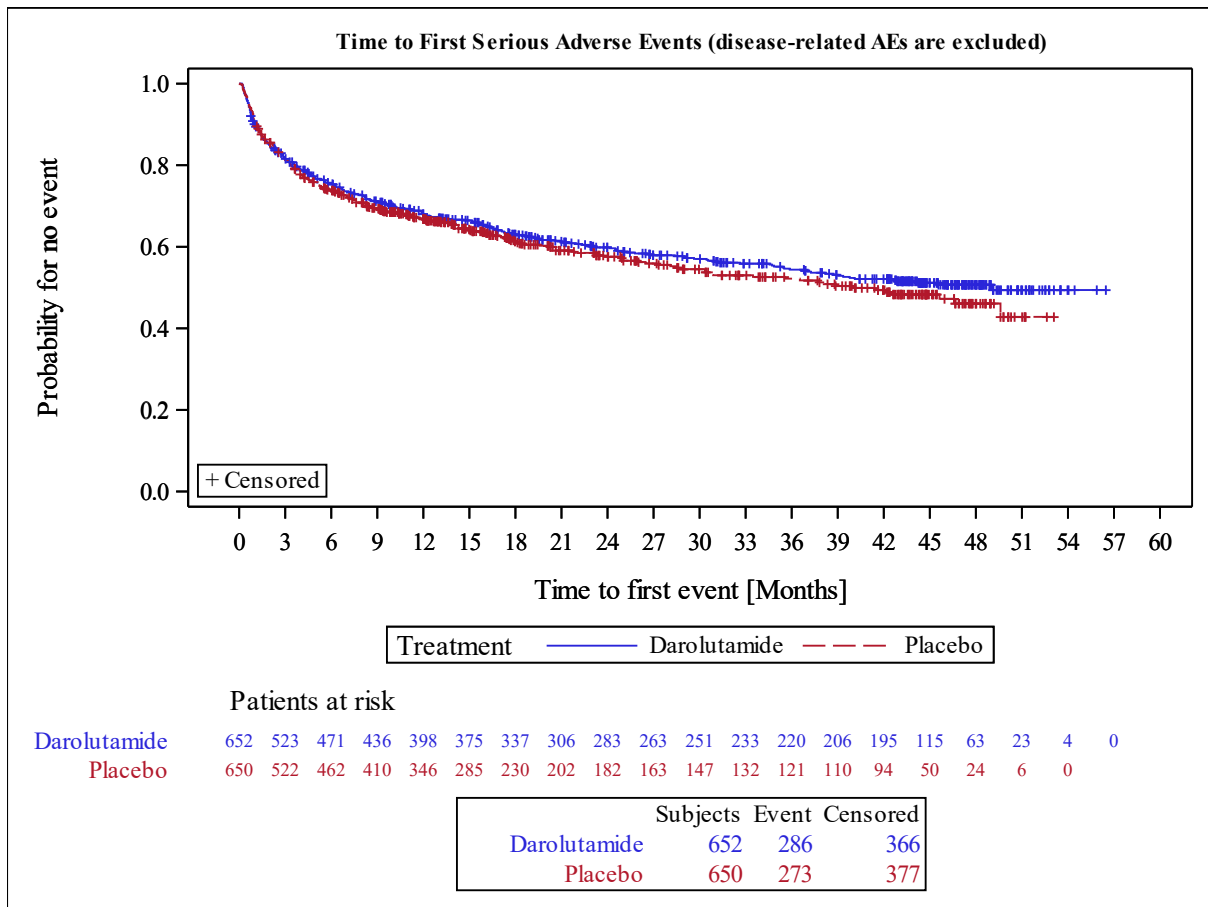


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS)

FAS: Full Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

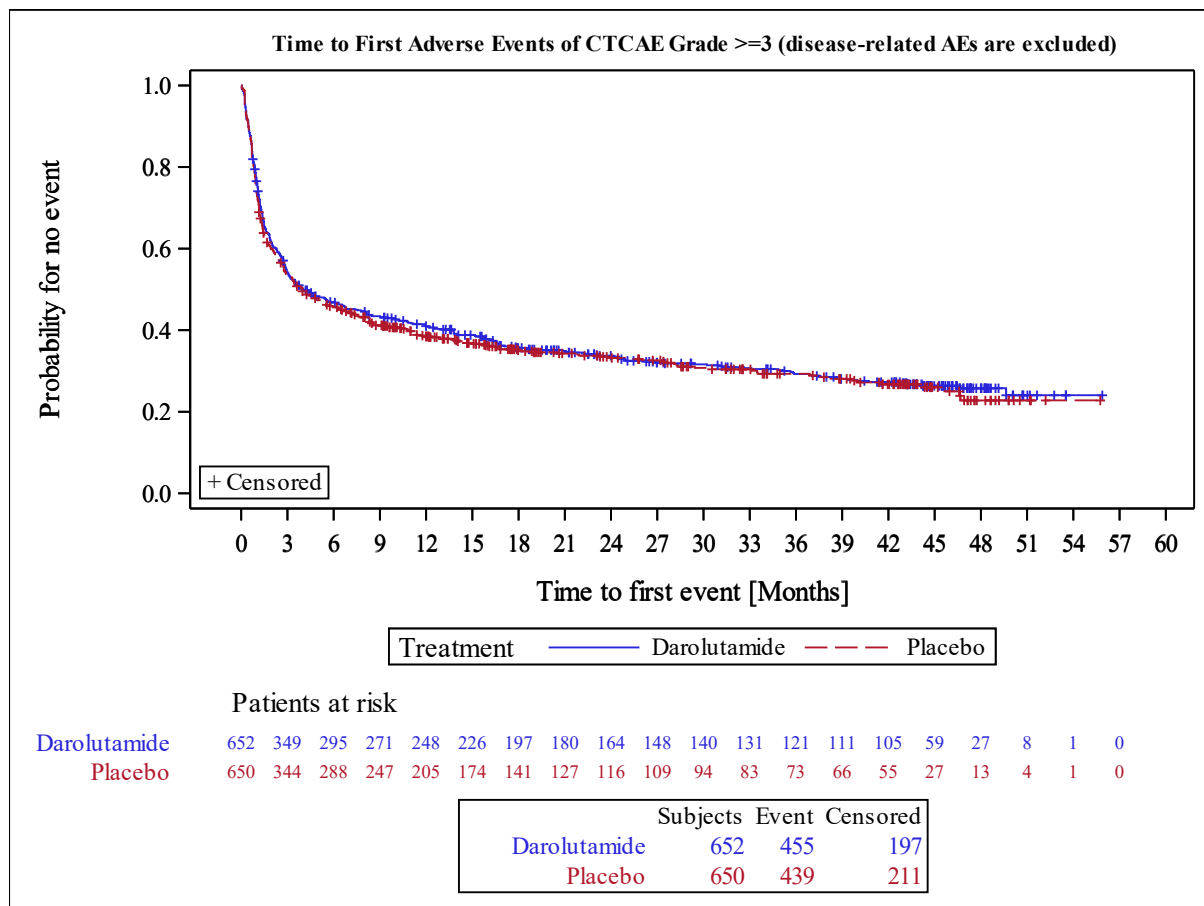


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtraten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARASENS, FAS)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	49/652 (7,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	33/650 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,067 [0,683; 1,666] 0,7741

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,666 [0,781; 3,556] 0,1820
Herzerkrankung	71/652 (10,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	76/650 (11,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,761 [0,549; 1,055] 0,1004
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	6/652 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	4,671 [0,559; 39,053] 0,1177
Zerebrale Ischämie	8/652 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,714 [0,265; 1,925] 0,5037
Depressive Stimmung	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	24/650 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,744 [0,412; 1,343] 0,3242
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	99/652 (15,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	93/650 (14,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,895 [0,673; 1,190] 0,4467
Sturz	43/652 (6,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	30/650 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,058 [0,660; 1,695] 0,8149
Müdigkeit / asthenischer Zustand	315/652 (48,3)	35,9 [13,9; N.B.]	319/650 (49,1)	18,2 [9,0; N.B.]	0,937 [0,802; 1,096] 0,4156
Bluthochdruck	89/652 (13,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	60/650 (9,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,226 [0,882; 1,705] 0,2246
Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	23/652 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,143 [0,593; 2,205] 0,6894
Hautausschlag	108/652 (16,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	88/650 (13,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,180 [0,890; 1,565] 0,2498
Krampfanfall	4/652 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	3,846 [0,430; 34,433] 0,1945
Gefäßerweiterung und Rötung	133/652 (20,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	141/650 (21,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,870 [0,686; 1,103] 0,2501

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gewichtsreduktion	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,518</b> [0,302; 0,887] <b>0,0147</b>
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der UESI ergab sich für Gewichtsreduktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (3,4% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,518 [0,302; 0,887]; p-Wert: 0,0147).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,667 [0,268; 1,660] 0,3813
Schwerwiegende Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegende Herzerkrankung	19/652 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,780 [0,410; 1,484] 0,4473
Schwerwiegende zerebrale und intrakranielle Blutungen	6/652 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	4,671 [0,559; 39,053] 0,1177

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende zerebrale Ischämie	7/652 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,011 [0,318; 3,220] 0,9846
Schwerwiegende depressive Stimmung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegender Diabetes mellitus und Hyperglykämie	3/652 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,335 [0,085; 1,316] 0,1008
Schwerwiegender Sturz	2/652 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegende Müdigkeit/ asthenischer Zustand	3/652 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	2/650 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,495 [0,250; 8,945] 0,6577
Schwerwiegender Bluthochdruck	1/652 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,602 [0,037; 9,835] 0,7188
Schwerwiegende Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegender Hautausschlag	1/652 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,002 [0,063; 16,012] 0,9991
Schwerwiegender Krampfanfall	1/652 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegende Gefäßerweiterung und Rötung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerwiegende Gewichtsreduktion	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hinsichtlich der schwerwiegenden UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,512 [0,228; 1,151] 0,0993
Schwere Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwere Herzerkrankung	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,718 [0,371; 1,393] 0,3254
Schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	6/652 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	4,671 [0,559; 39,053] 0,1177
Schwere zerebrale Ischämie	3/652 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	3/650 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,591 [0,118; 2,968] 0,5181
Schwere depressive Stimmung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie	24/652 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,578</b> [0,342; 0,976] <b>0,0381</b>
Schwerer Sturz	2/652 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	2/650 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,799 [0,110; 5,800] 0,8240
Schwere Müdigkeit / asthenischer Zustand	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,732 [0,342; 1,569] 0,4199
Schwerer Bluthochdruck	43/652 (6,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	23/650 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,574 [0,946; 2,620] 0,0784

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwerer Hautausschlag	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>8,573</b> <b>[1,085; 67,756]</b> <b>0,0143</b>
Schwerer Krampfanfall	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwere Gefäßerweiterung und Rötung	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Schwere Gewichtsreduktion	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.  
N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht  
Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hinsichtlich der schweren UESI ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

- Diabetes mellitus und Hyperglykämie (3,7% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,578 [0,342; 0,976]; p-Wert: 0,0381), zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- Hautausschlag (1,4% vs. 0,2%, HR [95%-KI]: 8,573 [1,085; 67,756]; p-Wert: 0,0143), zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	41/652 (6,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,387 [0,816; 2,358] 0,2245
Nicht-schwere Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,666 [0,781; 3,556] 0,1820
Nicht-schwere Herzerkrankung	58/652 (8,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	65/650 (10,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,729 [0,510; 1,042] 0,0813
Nicht-schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	0/652 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Nicht-schwere zerebrale Ischämie	7/652 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,050 [0,329; 3,347] 0,9341
Nicht-schwere depressive Stimmung	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	24/650 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,744 [0,412; 1,343] 0,3242
Nicht-schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie	91/652 (14,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	82/650 (12,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,935 [0,692; 1,262] 0,6597
Nicht-schwerer Sturz	42/652 (6,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/650 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,098 [0,677; 1,781] 0,7048
Nicht-schwere Müdigkeit/asthenischer Zustand	312/652 (47,9)	38,0 [15,4; N.B.]	314/650 (48,3)	23,3 [10,0; N.B.]	0,946 [0,809; 1,107] 0,4901
Nicht-schwerer Bluthochdruck	72/652 (11,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	47/650 (7,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,241 [0,857; 1,797] 0,2515
Nicht-schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	23/652 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,143 [0,593; 2,205] 0,6894



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-schwerer Hautausschlag	105/652 (16,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	87/650 (13,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,160 [0,872; 1,542] 0,3049
Nicht-schwerer Krampfanfall	4/652 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1/650 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	3,846 [0,430; 34,433] 0,1945
Nicht-schwere Gefäßerweiterung und Rötung	133/652 (20,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	140/650 (21,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,877 [0,691; 1,112] 0,2774
Nicht-schwere Gewichtsreduktion	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,518</b> [0,302; 0,887] <b>0,0147</b>
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der nicht-schweren UESI ergab sich für nicht-schwere Gewichtsreduktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (3,4% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,518 [0,302; 0,887]; p-Wert: 0,0147).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	462/652 (70,9)	2,8 [2,2; 3,0]	458/650 (70,5)	2,5 [2,2; 2,8]	0,966 [0,849; 1,099] 0,5966

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Ermüdung (PT)	216/652 (33,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	214/650 (32,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,949 [0,785; 1,148] 0,5907
Ödem peripher (PT)	173/652 (26,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	169/650 (26,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,990 [0,801; 1,225] 0,9287
Fieber (PT)	86/652 (13,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	90/650 (13,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,913 [0,679; 1,229] 0,5493
Asthenie (PT)	68/652 (10,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	65/650 (10,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,002 [0,713; 1,410] 0,9891
Unwohlsein (PT)	57/652 (8,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	66/650 (10,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,848 [0,595; 1,209] 0,3605
Schmerz (PT)	33/652 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	41/650 (6,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,722 [0,456; 1,145] 0,1639
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	25/652 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,142 [0,633; 2,062] 0,6588
Brustkorbschmerz (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [55,2; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,630 [0,332; 1,196] 0,1545
Schleimhautentzündung (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,687 [0,347; 1,361] 0,2788
Periphere Schwellung (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/650 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,422 [0,718; 2,817] 0,3097
Gesichtsödem (PT)	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,485</b> [1,099; 5,622] <b>0,0238</b>
Schüttelfrost (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,100 [0,491; 2,461] 0,8165
Ödem (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,869 [0,383; 1,975] 0,7380

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Brustkorbbeschwerden (PT)	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,812 [0,329; 2,008] 0,6525
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,434 [0,553; 3,715] 0,4560
Gangstörung (PT)	5/652 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,391 [0,132; 1,157] 0,0791
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	421/652 (64,6)	9,7 [7,4; 12,8]	406/650 (62,5)	8,6 [7,1; 11,0]	0,945 [0,824; 1,084] 0,4176
Arthralgie (PT)	178/652 (27,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	174/650 (26,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,880 [0,713; 1,086] 0,2354
Rückenschmerzen (PT)	123/652 (18,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	123/650 (18,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,861 [0,669; 1,107] 0,2446
Schmerz in einer Extremität (PT)	98/652 (15,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	78/650 (12,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,138 [0,844; 1,535] 0,3965
Knochenschmerzen (PT)	81/652 (12,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	84/650 (12,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,848 [0,624; 1,152] 0,2925
Myalgie (PT)	73/652 (11,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	63/650 (9,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,101 [0,785; 1,544] 0,5751
Muskuläre Schwäche (PT)	52/652 (8,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	50/650 (7,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,943 [0,638; 1,392] 0,7665
Muskelspasmen (PT)	27/652 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,240 [0,687; 2,237] 0,4739
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,886 [0,444; 1,767] 0,7302

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,266 [0,626; 2,560] 0,5102
Nackenschmerzen (PT)	8/652 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,260</b> [0,115; 0,589] <b>0,0005</b>
Wirbelsäulenschmerz (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,535 [0,244; 1,173] 0,1127
Osteoporose (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,491 [0,605; 3,679] 0,3825
Arthritis (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,899 [0,369; 2,189] 0,8137
Leistenschmerzen (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,876 [0,353; 2,171] 0,7740
Muskuloskelettale Steifigkeit (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,714 [0,642; 4,581] 0,2766
Flankenschmerz (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,588 [0,537; 4,701] 0,3992
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	405/652 (62,1)	3,4 [2,6; 5,3]	411/650 (63,2)	2,7 [1,9; 4,1]	0,942 [0,821; 1,081] 0,3931
Diarrhö (PT)	167/652 (25,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	156/650 (24,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,037 [0,833; 1,290] 0,7464
Obstipation (PT)	147/652 (22,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	130/650 (20,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,062 [0,838; 1,346] 0,6181
Übelkeit (PT)	115/652 (17,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	133/650 (20,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,815 [0,634; 1,046] 0,1073
Stomatitis (PT)	66/652 (10,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	57/650 (8,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,158 [0,812; 1,652] 0,4149

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erbrechen (PT)	52/652 (8,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	58/650 (8,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,834 [0,573; 1,215] 0,3441
Abdominalschmerz (PT)	36/652 (5,5)	N.E. [55,2; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,898 [0,562; 1,434] 0,6528
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	23/652 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	25/650 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,796 [0,450; 1,408] 0,4322
Dyspepsie (PT)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	25/650 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,794 [0,446; 1,414] 0,4335
Schmerzen Oberbauch (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,198 [0,611; 2,350] 0,5979
Mundtrockenheit (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,269 [0,648; 2,484] 0,4863
Zahnschmerzen (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,022 [0,513; 2,037] 0,9503
Bauch aufgetrieben (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,212 [0,530; 2,773] 0,6488
Karies (PT)	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,472 [0,200; 1,114] 0,0796
Hämorrhoiden (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,327 [0,566; 3,112] 0,5145
Mundulzeration (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,077 [0,457; 2,538] 0,8647
Gastritis (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,386 [0,541; 3,550] 0,4950
Mundschmerzen (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,180 [0,829; 5,734] 0,1053

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerzen Unterbauch (PT)	3/652 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,182</b> [0,051; 0,647] <b>0,0032</b>
Proktalgie (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,649 [0,560; 4,857] 0,3590
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	418/652 (64,1)	2,3 [1,8; 2,8]	398/650 (61,2)	2,7 [2,1; 3,5]	1,067 [0,930; 1,224] 0,3552
Alopezie (PT)	264/652 (40,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	264/650 (40,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,009 [0,851; 1,197] 0,9169
Nagelverfärbung (PT)	48/652 (7,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	51/650 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,942 [0,635; 1,397] 0,7670
Pruritus (PT)	45/652 (6,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	52/650 (8,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,771 [0,516; 1,150] 0,2018
Ausschlag (PT)	51/652 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	45/650 (6,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,083 [0,725; 1,619] 0,6970
Trockene Haut (PT)	47/652 (7,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,251 [0,806; 1,941] 0,3165
Ausschlag makulopapulös (PT)	23/652 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,130 [0,614; 2,080] 0,6929
Erythem (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,996 [0,531; 1,870] 0,9909
Nagelfurchung (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,838 [0,431; 1,630] 0,6013
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	18/650 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,888 [0,453; 1,741] 0,7290

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nagelerkrankung (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,739 [0,371; 1,474] 0,3889
Onychomadesis (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,387 [0,662; 2,908] 0,3842
Hyperhidrosis (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,312 [0,900; 5,941] 0,0733
Ekzem (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,168 [0,774; 6,072] 0,1316
Onycholyse (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,011 [0,755; 5,358] 0,1538
Nageltoxizität (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,369 [0,520; 3,602] 0,5231
Untersuchungen (SOC)	377/652 (57,8)	11,0 [5,6; 16,3]	353/650 (54,3)	9,3 [5,2; 19,3]	1,001 [0,865; 1,157] 0,9926
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	170/652 (26,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	155/650 (23,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,098 [0,883; 1,365] 0,4002
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	155/652 (23,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	143/650 (22,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,059 [0,843; 1,329] 0,6218
Gewicht erhöht (PT)	116/652 (17,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	102/650 (15,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,058 [0,810; 1,382] 0,6771
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)	102/652 (15,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	84/650 (12,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,128 [0,845; 1,507] 0,4114
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)	91/652 (14,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	68/650 (10,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,236 [0,902; 1,694] 0,1866
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	45/652 (6,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	43/650 (6,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,870 [0,571; 1,326] 0,5169

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gewicht erniedrigt (PT)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	35/650 (5,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,518</b> <b>[0,302; 0,887]</b> <b>0,0147</b>
Kreatinin im Blut erhöht (PT)	25/652 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/650 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,774 [0,450; 1,331] 0,3522
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	32/652 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,328 [0,763; 2,311] 0,3137
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	32/652 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,528 [0,864; 2,702] 0,1425
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	18/650 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,143 [0,612; 2,137] 0,6733
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,606 [0,298; 1,230] 0,1609
Leukozytenzahl erhöht (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/650 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,926 [0,435; 1,971] 0,8420
Cholesterin im Blut erhöht (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,550 [0,621; 3,872] 0,3442
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,363 [0,563; 3,304] 0,4909
Neutrophilenzahl erhöht (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,602 [0,664; 3,868] 0,2902
Glukose im Blut erhöht (PT)	5/652 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,394 [0,138; 1,121] 0,0703
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	344/652 (52,8)	13,6 [6,8; 30,1]	342/650 (52,6)	9,5 [5,6; 17,2]	0,947 [0,815; 1,101] 0,4800
Dysgeusie (PT)	69/652 (10,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	80/650 (12,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,853 [0,618; 1,178] 0,3326



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Periphere Neuropathie (PT)	76/652 (11,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	67/650 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,112 [0,800; 1,545] 0,5265
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	65/652 (10,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	67/650 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,941 [0,669; 1,325] 0,7294
Schwindelgefühl (PT)	58/652 (8,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	51/650 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,029 [0,705; 1,502] 0,8811
Kopfschmerzen (PT)	56/652 (8,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	49/650 (7,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,989 [0,672; 1,454] 0,9546
Parästhesie (PT)	40/652 (6,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	53/650 (8,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,717 [0,475; 1,081] 0,1108
Hypoästhesie (PT)	37/652 (5,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	29/650 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,221 [0,750; 1,988] 0,4215
Geschmacksstörung (PT)	28/652 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,254 [0,717; 2,193] 0,4267
Synkope (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,919 [0,411; 2,052] 0,8366
Polyneuropathie (PT)	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,796 [0,329; 1,924] 0,6116
Rückenmarks-kompression (PT)	4/652 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,322</b> [0,101; 1,032] <b>0,0447</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	320/652 (49,1)	27,9 [21,8; 37,6]	309/650 (47,5)	20,7 [15,0; 26,5]	0,892 [0,762; 1,045] 0,1579
Harnwegsinfektion (PT)	61/652 (9,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	67/650 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,760 [0,535; 1,078] 0,1227
Infektion der oberen Atemwege (PT)	54/652 (8,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	47/650 (7,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,982 [0,662; 1,455] 0,9270

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nasopharyngitis (PT)	45/652 (6,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	45/650 (6,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,880 [0,581; 1,334] 0,5480
Pneumonie (PT)	32/652 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	39/650 (6,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,746 [0,466; 1,193] 0,2193
Herpes zoster (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,581 [0,295; 1,141] 0,1107
Konjunktivitis (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	18/650 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,773 [0,392; 1,525] 0,4571
Bronchitis (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,265 [0,626; 2,555] 0,5115
Grippe (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,877 [0,850; 4,146] 0,1135
Pharyngitis (PT)	8/652 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,505 [0,208; 1,226] 0,1242
Zellulitis (PT)	5/652 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,322</b> [0,114; 0,910] <b>0,0245</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	270/652 (41,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	266/650 (40,9)	N.E. [45,1; N.B.]	0,967 [0,816; 1,146] 0,6983
Anämie (PT)	181/652 (27,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	163/650 (25,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,063 [0,859; 1,314] 0,5740
Neutropenie (PT)	68/652 (10,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	76/650 (11,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,866 [0,624; 1,201] 0,3872
Febrile Neutropenie (PT)	51/652 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	48/650 (7,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,046 [0,705; 1,552] 0,8239
Leukopenie (PT)	26/652 (4,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/650 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,922 [0,540; 1,572] 0,7641

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	273/652 (41,9)	N.E. [37,3; N.B.]	222/650 (34,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,149 [0,962; 1,373] 0,1248
Appetit vermindert (PT)	121/652 (18,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	85/650 (13,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,391</b> [1,053; 1,837] <b>0,0195</b>
Hyperglykämie (PT)	74/652 (11,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	61/650 (9,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,999 [0,710; 1,405] 0,9936
Hypokaliämie (PT)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,300 [0,742; 2,277] 0,3570
Hypertriglyzeridämie (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,792 [0,423; 1,481] 0,4636
Hypokalzämie (PT)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,398 [0,724; 2,702] 0,3162
Hyponatriämie (PT)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,344 [0,695; 2,598] 0,3773
Dehydratation (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,637 [0,324; 1,254] 0,1883
Diabetes mellitus (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/650 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,861 [0,424; 1,746] 0,6776
Hypalbuminämie (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/650 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,747 [0,358; 1,556] 0,4334
Hyperkaliämie (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/650 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,584 [0,270; 1,265] 0,1679
Hyperurikämie (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,379 [0,854; 6,631] 0,0875
Hyperkalzämie (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,328 [0,479; 3,683] 0,5849

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vitamin D-Mangel (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0/650 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
Gefäßerkrankungen (SOC)	243/652 (37,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	233/650 (35,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,956 [0,798; 1,145] 0,6263
Hitzewallung (PT)	124/652 (19,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	122/650 (18,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,937 [0,730; 1,205] 0,6135
Hypertonie (PT)	85/652 (13,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	59/650 (9,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,187 [0,849; 1,658] 0,3155
Hypotonie (PT)	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	25/650 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,798 [0,446; 1,428] 0,4450
Flush (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	24/650 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,661 [0,351; 1,245] 0,1964
Phlebitis (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,143 [0,571; 2,288] 0,7061
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	227/652 (34,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	229/650 (35,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,921 [0,766; 1,107] 0,3796
Husten (PT)	84/652 (12,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	73/650 (11,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,067 [0,779; 1,462] 0,6861
Dyspnoe (PT)	59/652 (9,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	71/650 (10,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,783 [0,553; 1,107] 0,1642
Epistaxis (PT)	38/652 (5,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	34/650 (5,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,087 [0,684; 1,729] 0,7231
Schmerzen im Oropharynx (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,102 [0,550; 2,210] 0,7831

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Husten mit Auswurf (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	18/650 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,615 [0,295; 1,282] 0,1907
Dysphonie (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,836 [0,380; 1,842] 0,6575
Belastungsdyspnoe (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,781 [0,341; 1,788] 0,5585
Rhinorrhoe (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,797 [0,336; 1,886] 0,6043
Schluckauf (PT)	8/652 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,657 [0,268; 1,607] 0,3533
Pleuraerguss (PT)	6/652 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/650 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,360</b> <b>[0,136; 0,950]</b> <b>0,0316</b>
Nasenverstopfung (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,431 [0,515; 3,980] 0,4895
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	189/652 (29,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	177/650 (27,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,875 [0,711; 1,075] 0,2026
Hämaturie (PT)	58/652 (8,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	39/650 (6,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,149 [0,763; 1,730] 0,5063
Pollakisurie (PT)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	38/650 (5,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,622 [0,384; 1,009] 0,0524
Dysurie (PT)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	25/650 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,979 [0,574; 1,671] 0,9390
Nykturie (PT)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	25/650 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,664 [0,367; 1,203] 0,1739
Harnretention (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/650 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,453</b> <b>[0,243; 0,841]</b> <b>0,0102</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Harninkontinenz (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,219 [0,592; 2,512] 0,5908
Akute Nierenschädigung (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,728 [0,308; 1,722] 0,4678
Harndrang (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,907 [0,373; 2,208] 0,8299
Proteinurie (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/650 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,400 [0,867; 6,644] 0,0823
Harnwegsobstruktion (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	3/650 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,699 [0,745; 9,769] 0,1159
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	114/652 (17,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	126/650 (19,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,832 [0,645; 1,073] 0,1560
Schlaflosigkeit (PT)	74/652 (11,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	81/650 (12,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,860 [0,627; 1,180] 0,3503
Depression (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,791 [0,417; 1,500] 0,4717
Angst (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/650 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,840 [0,414; 1,705] 0,6294
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	129/652 (19,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	102/650 (15,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,969 [0,745; 1,259] 0,8116
Sturz (PT)	42/652 (6,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	29/650 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,075 [0,666; 1,734] 0,7664
Kontusion (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,657 [0,292; 1,479] 0,3072

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Traumatische Fraktur (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,654 [0,270; 1,587] 0,3449
Rippenfraktur (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	4/650 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,927 [0,616; 6,032] 0,2518
Augenerkrankungen (SOC)	100/652 (15,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	96/650 (14,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,963 [0,727; 1,277] 0,7955
Tränensekretion verstärkt (PT)	36/652 (5,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	42/650 (6,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,845 [0,541; 1,320] 0,4581
Trockenes Auge (PT)	19/652 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,396 [0,688; 2,832] 0,3536
Katarakt (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,419 [0,958; 6,112] 0,0538
Herzkrankungen (SOC)	83/652 (12,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	90/650 (13,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,752 [0,557; 1,016] 0,0628
Sinustachykardie (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,916 [0,380; 2,210] 0,8456
Tachykardie (PT)	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,755 [0,303; 1,880] 0,5450
Palpitationen (PT)	5/652 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,421 [0,146; 1,217] 0,0996
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	67/652 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	57/650 (8,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,985 [0,690; 1,405] 0,9324
Beckenschmerz (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,551 [0,273; 1,111] 0,0912
Gynäkomastie (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,343 [0,612; 2,950] 0,4603

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erektionsstörung (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,954 [0,420; 2,169] 0,9107
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	50/652 (7,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	39/650 (6,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,006 [0,660; 1,534] 0,9785
Tumorschmerzen (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,054 [0,454; 2,450] 0,9020
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	29/650 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,841 [0,502; 1,408] 0,5089
Vertigo (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,228 [0,472; 3,198] 0,6729
Tinnitus (PT)	5/652 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,366 [0,128; 1,045] 0,0505
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	28/652 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	31/650 (4,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,774 [0,463; 1,295] 0,3282
Leberfunktion anomal (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/650 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,595 [0,270; 1,312] 0,1932
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	27/652 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,686</b> [1,260; 5,726] <b>0,0078</b>
Überempfindlichkeit (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,782 [0,666; 4,767] 0,2430
Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	6/650 (0,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,652 [0,625; 4,368] 0,3067
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					



Hinsichtlich der häufigen UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

- SOC/PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort/  
Gesichtsödem (3,2% vs. 1,2%, HR [95%-KI]: 2,485 [1,099; 5,622]; p-Wert: 0,0238),  
zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/  
Nackenschmerzen (1,2% vs. 3,4%, HR [95%-KI]: 0,260 [0,115; 0,589]; p-Wert:  
0,0005), zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/Schmerzen Unterbauch (0,5% vs.  
2,0%, HR [95%-KI]: 0,182 [0,051; 0,647]; p-Wert: 0,0032), zugunsten von  
Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Untersuchungen/Gewicht erniedrigt (3,4% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,518  
[0,302; 0,887]; p-Wert: 0,0147), zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel.
- SOC/PT: Erkrankungen des Nervensystems/Rückenmarkskompression (0,6% vs.  
1,5%, HR [95%-KI]: 0,322 [0,101; 1,032]; p-Wert: 0,0447), zugunsten von  
Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen/Zellulitis (0,8% vs. 2,0%,  
HR [95%-KI]: 0,322 [0,114; 0,910]; p-Wert: 0,0245), zugunsten von  
Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen/Appetit vermindert (18,6% vs.  
13,1%, HR [95%-KI]: 1,391 [1,053; 1,837]; p-Wert: 0,0195), zuungunsten von  
Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums/  
Pleuraerguss (0,9% vs. 2,2%, HR [95%-KI]: 0,360 [0,136; 0,950]; p-Wert: 0,0316),  
zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege/Harnretention (2,5% vs. 4,3%,  
HR [95%-KI]: 0,453 [0,243; 0,841]; p-Wert: 0,0102), zugunsten von  
Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC: Erkrankungen des Immunsystems (4,1% vs. 1,4%, HR [95%-KI]: 2,686 [1,260;  
5,726]; p-Wert: 0,0078), zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,

Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	75/652 (11,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	61/650 (9,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,088 [0,774; 1,528] 0,6267
Pneumonie (PT)	16/652 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,693 [0,360; 1,333] 0,2690
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	63/652 (9,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	59/650 (9,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,022 [0,716; 1,460] 0,9029
Febrile Neutropenie (PT)	40/652 (6,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	39/650 (6,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,003 [0,645; 1,559] 0,9910
Neutropenie (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/650 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,856 [0,396; 1,851] 0,6919
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	33/652 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	29/650 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,861 [0,520; 1,425] 0,5606
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	29/650 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,799 [0,478; 1,338] 0,3935
Untersuchungen (SOC)	29/652 (4,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	26/650 (4,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,101 [0,648; 1,870] 0,7209
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/650 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,808 [0,835; 3,916] 0,1276
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	23/652 (3,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	30/650 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,660 [0,382; 1,140] 0,1338
Fieber (PT)	9/652 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,562 [0,245; 1,288] 0,1673

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	24/652 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	26/650 (4,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,692 [0,395; 1,213] 0,1963
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	24/652 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	24/650 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,839 [0,474; 1,484] 0,5455
Herzkrankungen (SOC)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,775 [0,426; 1,409] 0,4023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	22/652 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,879 [0,485; 1,595] 0,6727
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	27/652 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,302 [0,689; 2,462] 0,4148
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	19/652 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	13/650 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,098 [0,538; 2,240] 0,7977
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	15/650 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,566 [0,252; 1,270] 0,1623
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der häufigen SUE (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Untersuchungen (SOC)	209/652 (32,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	207/650 (31,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,969 [0,799; 1,175] 0,7477
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	151/652 (23,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	140/650 (21,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,084 [0,861; 1,364] 0,4914
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	110/652 (16,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	97/650 (14,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,120 [0,853; 1,472] 0,4133
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,566 [0,739; 3,320] 0,2379
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)	17/652 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/650 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,153 [0,891; 5,202] 0,0808
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	10/652 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,646 [0,277; 1,507] 0,3080
Gewicht erhöht (PT)	14/652 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,455 [0,607; 3,486] 0,3977
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	141/652 (21,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	144/650 (22,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,925 [0,733; 1,167] 0,5090
Neutropenie (PT)	56/652 (8,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	68/650 (10,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,802 [0,563; 1,142] 0,2201
Febrile Neutropenie (PT)	51/652 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	48/650 (7,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,046 [0,705; 1,552] 0,8225
Anämie (PT)	31/652 (4,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	33/650 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,790 [0,481; 1,295] 0,3482
Leukopenie (PT)	15/652 (2,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,778 [0,395; 1,531] 0,4654

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	94/652 (14,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	78/650 (12,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,054 [0,779; 1,426] 0,7334
Pneumonie (PT)	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	22/650 (3,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,867 [0,475; 1,583] 0,6420
Harnwegsinfektion (PT)	13/652 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,977 [0,444; 2,152] 0,9545
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	56/652 (8,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	68/650 (10,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,736 [0,516; 1,051] 0,0906
Hyperglykämie (PT)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	24/650 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,618 [0,333; 1,147] 0,1237
Hyponatriämie (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	9/650 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,262 [0,531; 3,001] 0,5971
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	51/652 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	55/650 (8,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,768 [0,523; 1,127] 0,1759
Knochenschmerzen (PT)	8/652 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/650 (2,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,349</b> [0,152; 0,800] <b>0,0094</b>
Rückenschmerzen (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,933 [0,410; 2,126] 0,8699
Gefäßerkrankungen (SOC)	52/652 (8,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/650 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,563 [0,984; 2,482] 0,0565
Hypertonie (PT)	43/652 (6,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/650 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,727</b> [1,022; 2,919] <b>0,0388</b>
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	42/652 (6,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	33/650 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,055 [0,666; 1,672] 0,8181

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Synkope (PT)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,002 [0,441; 2,279] 0,9963
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	34/652 (5,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	34/650 (5,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,909 [0,564; 1,466] 0,6958
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	33/652 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	33/650 (5,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,775 [0,476; 1,261] 0,3033
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	30/652 (4,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	31/650 (4,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,856 [0,517; 1,417] 0,5456
Ermüdung (PT)	11/652 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	12/650 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,845 [0,371; 1,921] 0,6873
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	24/652 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	31/650 (4,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,652 [0,381; 1,116] 0,1164
Herzerkrankungen (SOC)	21/652 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,839 [0,452; 1,559] 0,5787
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	18/652 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	20/650 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,673 [0,352; 1,284] 0,2267
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	27/652 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/650 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,768 [0,873; 3,581] 0,1086
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	20/652 (3,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	4/650 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>4,644</b> [1,584; 13,617] <b>0,0021</b>
Augenerkrankungen (SOC)	12/652 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/650 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,065 [0,431; 2,629] 0,8909

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der häufigen schweren UE getrennt nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

- SOC/PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/ Knochenschmerzen (1,2% vs. 2,9%, HR [95%-KI]: 0,349 [0,152; 0,800]; p-Wert: 0,0094), zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC/PT: Gefäßerkrankungen/Hypertonie (6,6% vs. 3,2%, HR [95%-KI]: 1,727 [1,022; 2,919]; p-Wert: 0,0388), zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel,
- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (3,1% vs. 0,6%, HR [95%-KI]: 4,644 [1,584; 13,617]; p-Wert: 0,0021), zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARASENS) zugrunde, eine Meta-Analyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 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.<sup>16</sup>

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 Effektmoleküle zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc 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.

---

<sup>16</sup> 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 post hoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

### **Subgruppen**

Folgende Subgruppenanalysen waren für die relevante RCT ARASENS für den primären Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Falls die Wahl der Trennpunkte von der Präspezifizierung im SAP abweicht, wird dies gesondert begründet.

- Ausmaß der Erkrankung (Stratifizierungsfaktor):
  - nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen (TNM M1a) vs.
  - Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b) vs.
  - viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (TNM M1c).
- ALP zu Baseline (Stratifizierungsfaktor): <ULN vs. ≥ULN.
- Alter: <65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥75 Jahre.  
Die präspezifizierte Kategorisierung lautete <65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre. In die Subgruppe der Patienten ≥85 Jahre wurden lediglich 7 Patienten eingeschlossen, so dass für dieses Dossier die Subgruppenkategorien <65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥75 Jahre betrachtet wurden.
- Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere.
- Geografische Region: Nord-Amerika vs. asiatisch-pazifischer Raum vs. Rest der Welt. Subgruppeneffekte nach Zentren und Ländern haben aufgrund der hohen Anzahl an Kategorien (301 Zentren in 23 Ländern/Regionen) und der damit verbunden niedrigen Anzahl an Patienten pro Kategorie nur geringen Aussagewert und wurden deshalb nicht durchgeführt. Stattdessen wurden Subgruppenanalysen nach der geografischen Region durchgeführt.
- PSA zu Baseline: <Median vs. ≥Median.
- ECOG-PS zu Baseline: 0 vs. 1.
- Gleason-Score zur initialen Diagnose: <8 vs. ≥8.
- Metastasen zur initialen Diagnose: Ja (Stadium IV-M1) vs. Nein (Stadium I, IA, IIB, III, IV-M0).

Hinsichtlich der UE wurden neben dem Alter und der geografischen Region zusätzlich folgende Subgruppenanalysen im SAP präspezifiziert:

- Nierenfunktion/eGFR zu Baseline und Leberfunktion zu Baseline:  
Die präspezifizierte Kategorisierung lautete normal vs. leichte Beeinträchtigung vs. moderate Beeinträchtigung vs. schwere Beeinträchtigung. In die Subgruppe der Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion/eGFR zu Baseline wurde lediglich ein Patient eingeschlossen. In die Subgruppe der Patienten mit moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion wurden lediglich 2, in die Subgruppe der Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kein Patient eingeschlossen. Eine Neudefinition der Trennpunkte ist aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll, daher wurden die Subgruppen nach Nierenfunktion/eGFR zu Baseline und Leberfunktion zu Baseline nicht dargestellt.
- Gleichzeitige Einnahme von Statinen: Ja vs. Nein  
Die gleichzeitige Einnahme von Statinen wurde definiert als gleichzeitige Einnahme einer Medikation aus dem Standardized Drug Grouping (SDG) Statins. Die Subgruppenanalyse gleichzeitige Einnahme von Statinen wurde gemäß Präspezifizierung lediglich für UE betrachtet.

In der hier relevanten ARASENS-Studie wurden unter anderem die TNM-Klassifikation, die Gleason-Klassifizierung und der ECOG-PS zur Beschreibung der Krankheitslast präspezifiziert und daher im Rahmen der Subgruppenanalysen betrachtet. Die TNM-Klassifikation ist eine Standardklassifikation beim Prostatakarzinom, die als Stratifizierungsfaktor in der ARASENS-Studie auf Grund der Empfehlung der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) und dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) verwendet wurde. Neben dieser Standardklassifikation für die Krankheitslast wurden in anderen zeitgleich geplanten Studien weitere Definitionen für die Krankheitslast verwendet. So wurden beispielsweise in der CHARTED-Studie Patienten mit High-volume Prostatakarzinom separat analysiert, in der LATITUDE-Studie wurden Patienten mit High- und Low-risk Prostatakarzinom unterschieden [7, 8]. Auch wenn für die ARASENS-Studie die präspezifizierten Klassifikationen als Beschreibung der Krankheitslast herangezogen werden sollten, wurden aus Gründen der Transparenz sowie Konsistenz zu anderen Nutzenbewertungen in der vorliegenden Indikation folgende Subgruppenanalysen zusätzlich post-hoc durchgeführt:

- High-volume Prostatakarzinom: Ja vs. Nein  
Das High-volume Prostatakarzinom wurde definiert als das Vorhandensein von viszerale Metastasen und/oder mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. des Beckens [7].
- Das High-risk Prostatakarzinom: Ja vs. Nein  
Das High-risk Prostatakarzinom wurde definiert als das Vorhandensein von mindestens zwei der drei folgenden Parameter [8]:
  - Gleason-Score  $\geq 8$

- Mindestens drei Knochenmetastasen
- Viszerale Metastasen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
<b>Mortalität</b>												
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	N.D.
<b>Morbidität/Symptomatik</b>												
Symptomatische skelettale Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>												
FPSI-17 Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
<b>Verträglichkeit und Sicherheit</b>												
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.D.
UE <sup>a</sup>	○	○	●	○	●	○	○	○	○	○	○	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.                      a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten, UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI sowie häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.                      N.D.: Nicht durchgeführt                      Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-76 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.

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die RCT ARASENS

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
<b>Mortalität</b>												
Gesamtüberleben	0,7345	0,6996	0,2015	0,3639	0,2222	0,2396	0,1160	0,7559	0,6561	0,9738	0,5455	N.D.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
<b>Morbidität/Symptomatik</b>												
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis	0,8067	0,8860	0,1813	0,5240	0,5168	0,2897	0,3578	0,5436	0,3004	0,6158	0,1038	N.D.
Zeit bis zur Schmerzprogression	0,7632	0,2261	0,4784	0,1155	0,1749	0,2322	0,1807	0,4405	0,5844	0,5984	0,6493	N.D.
Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P)	0,3010	0,6144	0,0836	0,5944	0,9314	0,8925	0,3446	0,6539	0,4947	0,8238	0,4991	N.D.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>												
FPSI-17 Gesamtscore	0,3645	0,4883	0,0985	0,6453	0,4127	0,7304	0,0960	0,4248	0,3096	0,7013	0,8499	N.D.
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	0,2207	0,5934	0,6091	0,5676	0,7739	0,1851	0,9572	0,8928	0,4315	0,7119	0,9166	N.D.
krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	0,3620	0,8424	0,8812	0,8035	0,5273	0,1348	0,2237	0,9046	0,7338	0,4707	0,9934	N.D.
<b>Verträglichkeit und Sicherheit</b>												
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	0,5963	0,4210	0,9416	0,5608	0,3185	0,7825	0,1355	0,7648	0,6705	0,8932	0,9370	N.D.
UE	0,6911	0,4485	0,5937	0,3442	0,7172	0,8848	<b>0,0467</b>	0,9352	0,1954	0,8071	0,9921	0,8886
SUE	<b>0,0387</b>	<b>0,0431</b>	0,0770	0,3731	0,2610	<b>0,0282</b>	0,1702	0,9407	0,8610	0,4371	0,7306	0,4647
schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	<b>0,0271</b>	0,2921	<b>0,0430</b>	0,1469	0,2327	0,6527	0,8111	0,1216	0,9746	0,1041	0,8522	0,2258

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/ Placebo oder Docetaxel führten	0,5005	0,0551	0,1584	0,6823	0,2922	0,0709	0,6126	0,1771	0,6363	0,2455	0,6869	0,7007
<b>UESI</b>												
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	0,7617	0,4163	0,2458	0,8043	0,3332	0,1593	0,2679	0,2239	0,3577	0,6431	0,7449	0,8163
Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	0,8447	0,1189	0,5204	0,9979	0,8640	0,4036	0,9399	0,8422	0,9871	0,9372	0,8598	0,9874
Herzerkrankung	0,2640	0,5242	0,7919	0,3366	0,2670	0,8667	0,7943	0,2795	0,5354	0,9076	0,9486	0,5705
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Zerebrale Ischämie	0,5609	0,3615	0,9999	1,0000	0,7797	0,4499	0,5250	0,1778	0,9888	0,2582	0,1352	0,3236
Depressive Stimmung	0,9806	0,3564	0,9282	0,9148	0,7864	0,8864	0,4111	0,1776	0,0906	0,4259	0,6461	<b>0,0337</b>
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	<b>0,0455</b>	0,6160	0,5268	0,2398	0,2761	0,1109	0,3256	0,7249	0,4225	0,4700	0,2616	0,8051
Sturz	0,1634	0,0944	0,8262	0,3537	0,5250	0,9555	0,6019	0,5101	0,8434	0,9652	0,1382	0,8316
Müdigkeit / asthenischer Zustand	0,1656	0,6434	0,5455	0,9969	0,3780	0,2961	0,2816	0,7073	0,6084	0,6312	0,3435	0,7521
Bluthochdruck	0,2740	0,4357	0,9302	0,2353	0,1322	0,7780	0,6714	0,6501	0,3920	0,2432	0,5281	0,3621
Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0,4350	0,2118	0,2623	0,9096	0,5722	0,4554	<b>0,0071</b>	0,8493	0,8222	0,9512	0,4353	0,4395
Hautausschlag	0,2008	0,0503	0,1278	0,4875	0,3800	0,4649	<b>0,0118</b>	0,7150	0,0634	0,1879	0,1376	0,3458

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
Krampfanfall	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Gefäßerweiterung und Rötung	0,2333	0,9001	0,2082	0,2474	0,3018	0,1132	0,2731	0,7579	0,3930	0,4951	0,3590	0,2101
Gewichtsreduktion	0,9519	0,7338	0,6898	0,6269	0,2985	0,3450	0,8252	0,3198	0,3314	0,8526	0,2568	0,4656
<b>schwerwiegende UESI</b>												
Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	0,9982	0,2543	0,8220	0,9348	N.B.	0,0664	<b>0,0224</b>	0,9328	0,9999	0,1657	0,0894	0,0848
Schwerwiegende Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende Herzerkrankung	0,9477	0,5771	0,5417	0,9483	0,3182	0,6905	0,5299	0,8594	0,5248	0,4370	0,3284	0,5632
Schwerwiegende zerebrale und intrakranielle Blutungen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende zerebrale Ischämie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9914	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende depressive Stimmung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegender Diabetes mellitus und Hyperglykämie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9998	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegender Sturz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende Müdigkeit / asthenischer Zustand	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
Schwerwiegender Bluthochdruck	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegender Hautausschlag	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegender Krampfanfall	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende Gefäßerweiterung und Rötung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerwiegende Gewichtsreduktion	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>schwere UESI</b>												
Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	0,9999	0,0894	0,8127	0,9113	0,7080	0,1144	<b>0,0465</b>	0,7675	0,9998	0,4353	0,1219	0,1674
Schwere Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere Herzerkrankung	0,9796	0,8003	0,9571	0,9981	0,2592	0,4616	0,9050	0,2475	0,5477	0,8139	0,9587	0,5444
Schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere zerebrale Ischämie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere depressive Stimmung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
Schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie	0,7537	0,4745	0,1906	0,2218	0,1605	0,8120	0,7536	0,5627	0,4365	0,8598	0,9913	0,2937
Schwerer Sturz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere Müdigkeit / asthenischer Zustand	0,9682	0,5814	0,6823	0,9786	0,4145	0,4462	0,8141	0,5099	0,8431	0,7721	0,7213	0,2102
Schwerer Bluthochdruck	0,8383	0,6949	0,3886	0,9089	0,3480	0,8222	0,3906	0,9567	0,9859	0,4855	0,7809	0,4485
Schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerer Hautausschlag	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwerer Krampfanfall	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere Gefäßerweiterung und Rötung	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere Gewichtsreduktion	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>nicht-schwere UESI</b>												
Nicht-schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	0,9160	0,2007	0,5411	0,7071	0,2509	0,3699	0,6303	0,2875	0,5658	0,9715	0,5758	0,6894
Nicht-schwere Erkrankung der Brustdrüse / Gynäkomastie	0,8447	0,1189	0,5204	0,9979	0,8640	0,4036	0,9399	0,8422	0,9871	0,9372	0,8598	0,9874
Nicht-schwere Herzerkrankung	0,3315	0,2308	0,4496	0,4385	0,4028	0,5479	0,8586	0,4530	0,4377	0,7892	0,9083	0,3845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
Nicht-schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Nicht-schwere zerebrale Ischämie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.
Nicht-schwere depressive Stimmung	0,9806	0,3564	0,9282	0,9148	0,7864	0,8864	0,4111	0,1776	0,0906	0,4259	0,6461	<b>0,0337</b>
Nicht-schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie	0,0789	0,6732	0,2672	0,3343	0,5159	0,2029	0,1242	0,6919	0,7197	0,3770	0,2187	0,8687
Nicht-schwerer Sturz	0,2952	0,1903	0,8141	0,4266	0,6928	0,8330	0,8676	0,2934	0,9530	0,9668	0,0635	0,8475
Nicht-schwere Müdigkeit / asthenischer Zustand	0,1745	0,7805	0,4955	0,9903	0,4294	0,2750	0,2971	0,7055	0,6945	0,6675	0,3780	0,7501
Nicht-schwerer Bluthochdruck	0,1099	0,0838	0,4965	0,2922	<b>0,0444</b>	0,8446	0,6574	0,4288	0,6639	<b>0,0470</b>	0,5008	0,5217
Nicht-schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0,4350	0,2118	0,2623	0,9096	0,5722	0,4554	<b>0,0071</b>	0,8493	0,8222	0,9512	0,4353	0,4395
Nicht-schwerer Hautausschlag	0,2175	<b>0,0351</b>	0,0930	0,5075	0,3575	0,5623	<b>0,0142</b>	0,6759	0,0802	0,1695	0,1208	0,5565
Nicht-schwerer Krampfanfall	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Nicht-schwere Gefäßerweiterung und Rötung	0,2215	0,8488	0,2351	0,2500	0,2867	0,0978	0,2562	0,7828	0,3799	0,5176	0,3822	0,1957
Nicht-schwere Gewichtsreduktion	0,9519	0,7338	0,6898	0,6269	0,2985	0,3450	0,8252	0,3198	0,3314	0,8526	0,2568	0,4656

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
<b>Häufige UE</b>												
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Gesichtssödem	0,9840	0,3705	0,6047	0,9999	0,6383	0,1674	0,8807	0,9873	0,9885	0,3027	0,2885	0,9886
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Nackenschmerzen	0,8561	0,1398	0,8469	0,9583	0,9910	0,1279	0,3614	0,1451	0,9877	<b>0,0132</b>	<b>0,0441</b>	0,7791
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Schmerzen Unterbauch	0,9999	N.B.	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	0,9495	0,9935	0,9996	0,1038	0,7174	N.B.
SOC: Untersuchungen, PT: Gewicht erniedrigt	0,9519	0,7338	0,6898	0,6269	0,2985	0,3450	0,8252	0,3198	0,3314	0,8526	0,2568	0,4656
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Rückenmarkskompression	1,0000	0,9925	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,4825	0,9997	0,9996	0,9921	0,8762
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Zellulitis	0,9091	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,1040	0,2986	0,9916	0,9901	0,9908	0,9895	0,8343
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Appetit vermindert	0,9541	0,1218	0,0574	0,8278	0,6945	0,1969	0,8379	0,3505	0,1822	0,0637	0,1111	0,0689

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß der Erkrankung	ALP zu Baseline	Alter	Abstammung	Geografische Region	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	Metastasen zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	High-risk Prostatakarzinom	Gleichzeitige Einnahme von Statinen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Pleuraerguss	0,8227	0,9307	N.B.	0,7926	0,9538	0,5298	0,6664	0,9920	0,9997	0,9902	0,9890	0,4084
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Harnretention	0,7842	0,1985	0,2869	0,8445	0,3783	0,5938	0,3949	0,4862	0,5926	0,1247	0,1822	0,4251
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,5752	0,9648	0,9982	0,4072	0,1676	0,3363	0,9879	0,0772	0,9715	0,6538	0,0552	0,9871
<b>Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>												
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Knochenschmerzen	0,3702	0,1508	0,9602	0,9196	0,9705	0,9233	0,4571	0,6444	0,6113	0,9901	0,5635	0,6680
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie	0,9066	0,6971	0,3002	0,9170	0,5276	0,8348	0,2602	0,8683	0,8676	0,6408	0,7297	0,5625
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9999	0,8676	0,6580	0,7122	0,8852	0,2475	0,6149	0,9873	0,6731	0,8720	0,9892	0,4990
N.B.: nicht berechenbar; N.D.: nicht durchgeführt Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.												

*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.*

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische skelettale Ereignisse, kombinierter Endpunkt Schmerzprogression, krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P), FPSI-17 Gesamtscore, Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB), krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E), sowie Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.

Für häufige SUE nach SOC und PT ergaben sich keine signifikanten Effekte auf Endpunktebene, so dass hierzu keine Subgruppenanalysen vorgenommen wurden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	463/466 (99,4)	0,5 [0,4; 0,6]	455/461 (98,7)	0,5 [0,5; 0,7]	1,037 [0,911; 1,180] 0,5702	<b>0,0467</b>
1	186/186 (100,0)	0,5 [0,4; 0,7]	186/187 (99,5)	0,5 [0,3; 0,6]	<b>0,807</b> <b>[0,657; 0,992]</b> <b>0,0334</b>	
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für die Gesamtrate UE ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe ECOG-PS zu Baseline (p=0,0467) statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,807 [0,657; 0,992]; p-Wert: 0,0334).

Das Ausmaß des Effektes ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 abzuleiten und aufgrund der generell eingeschränkten Interpretierbarkeit der Gesamtrate UE ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Ausmaß der Erkrankung</b>						
Nur nicht regionale Lymphknoten- metastasen (TNM M1a)	14/23 (60,9)	25,8 [1,1; N.B.]	8/15 (53,3)	29,5 [4,0; N.B.]	1,304 [0,543; 3,134] 0,5512	<b>0,0387</b>
Knochenmeta- stasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b)	234/518 (45,2)	45,6 [32,6; N.B.]	205/518 (39,6)	N.E. [35,5; N.B.]	1,037 [0,859; 1,252] 0,7067	
Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen oder mit oder ohne Knochenmeta- stasen (TNM M1c)	44/111 (39,6)	N.E. [24,9; N.B.]	62/117 (53,0)	23,3 [14,0; 36,5]	<b>0,568</b> <b>[0,385; 0,838]</b> <b>0,0039</b>	
<b>ALP zu Baseline</b>						
ALP <ULN	135/290 (46,6)	49,0 [26,7; N.B.]	113/288 (39,2)	49,6 [40,0; N.B.]	1,135 [0,883; 1,458] 0,3200	<b>0,0431</b>
ALP ≥ULN	157/362 (43,4)	42,8 [30,6; N.B.]	162/362 (44,8)	24,9 [18,5; 42,1]	<b>0,790</b> <b>[0,633; 0,987]</b> <b>0,0373</b>	
<b>PSA zu Baseline</b>						
PSA <Median	147/316 (46,5)	49,0 [24,6; N.B.]	129/333 (38,7)	N.E. [30,9; N.B.]	1,139 [0,898; 1,444] 0,2817	<b>0,0282</b>



Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
PSA $\geq$ Median	145/336 (43,2)	44,3 [34,9; N.B.]	146/316 (46,2)	30,7 [20,2; 45,6]	<b>0,767</b> <b>[0,608; 0,966]</b> <b>0,0240</b>	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für die Gesamtrate SUE ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Ausmaß der Erkrankung (p=0,0387): In den Subgruppenkategorien TNM M1a und TNM M1b zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie TNM M1c zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,568 [0,385; 0,838]; p-Wert: 0,0039). Die Effektmodifikation hinsichtlich des Ausmaßes der Erkrankung zeigte sich außerdem bei der Gesamtrate an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), jedoch nicht bei der Einzelbetrachtung der schweren oder schwerwiegenden häufigen UE nach SOC und PT oder UESI.
- Subgruppe ALP zu Baseline (p=0,0431): In der Subgruppenkategorie ALP <ULN zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie ALP  $\geq$ ULN zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,790 [0,633; 0,987]; p-Wert: 0,0373). Eine Effektmodifikation in der Subgruppe ALP zu Baseline zeigte sich außerdem nur bei einem weiteren Endpunkt, es zeigt sich also keine Systematik über verschiedene Endpunkte hinweg, somit ist diese Interaktion in beiden Fällen nicht fazitrelevant.
- Subgruppe PSA zu Baseline (p=0,0282): In der Subgruppenkategorie PSA <Median zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie PSA  $\geq$ Median zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,767 [0,608; 0,966]; p-Wert: 0,0240). Da dieser Effekt bei keinem anderen Endpunkt auftrat und

sich keine Systematik hinsichtlich der Subgruppe PSA zu Baseline zeigt, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Ausmaß der Erkrankung</b>						
Nur nicht regionale Lymphknoten- metastasen (TNM M1a)	21/23 (91,3)	1,4 [0,9; 2,9]	11/15 (73,3)	9,6 [1,3; 30,3]	1,788 [0,848; 3,770] 0,1203	<b>0,0271</b>
Knochenmeta- stasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b)	369/518 (71,2)	3,5 [2,8; 5,6]	345/518 (66,6)	3,7 [2,8; 5,7]	1,014 [0,875; 1,175] 0,8519	
Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen oder mit oder ohne Knochenmeta- stasen (TNM M1c)	68/111 (61,3)	13,8 [5,6; 20,9]	83/117 (70,9)	4,2 [2,6; 8,4]	<b>0,690</b> <b>[0,500; 0,952]</b> <b>0,0225</b>	
<b>Alter</b>						
<65	144/243 (59,3)	9,1 [5,4; 22,1]	148/232 (63,8)	7,1 [4,1; 10,7]	0,837 [0,665; 1,053] 0,1271	<b>0,0430</b>
65-74	231/303 (76,2)	3,1 [2,3; 4,9]	200/305 (65,6)	4,1 [2,8; 8,3]	1,153 [0,954; 1,394] 0,1379	

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
≥75	83/106 (78,3)	2,7 [1,4; 3,7]	91/113 (80,5)	1,5 [1,1; 2,6]	0,825 [0,612; 1,111] 0,2023	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Ausmaß der Erkrankung ( $p=0,0271$ ): In den Subgruppenkategorien TNM M1a und TNM M1b zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie TNM M1c zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,690 [0,500; 0,952]; p-Wert: 0,0225). Die Effektmodifikation hinsichtlich des Ausmaßes der Erkrankung zeigte sich außerdem bei der Gesamtrate an schwerwiegenden UE, jedoch nicht bei der Einzelbetrachtung der schweren oder schwerwiegenden häufigen UE nach SOC und PT oder UESI.
- Subgruppe Alter ( $p=0,0430$ ): In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und eine Effektmodifikation in der Subgruppe Alter zeigte sich bei keinem weiteren Endpunkt, somit ist diese Subgruppe nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Depressive Stimmung</b>						
<b>Gleichzeitige Einnahme von Statinen</b>						
Ja	15/469 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/480 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,275 [0,567; 2,865] 0,5557	<b>0,0337</b>
Nein	6/183 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/170 (8,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,349</b> <b>[0,134; 0,910]</b> <b>0,0242</b>	
<b>Diabetes mellitus und Hyperglykämie</b>						
<b>Ausmaß der Erkrankung</b>						
Nur nicht regionale Lymphknoten- metastasen (TNM M1a)	9/23 (39,1)	N.E. [19,3; N.B.]	1/15 (6,7)	N.E. [27,7; N.B.]	5,872 [0,742; 46,443] 0,0558	<b>0,0455</b>
Knochenmeta- stasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen und ohne viszerale Metastasen (TNM M1b)	69/518 (13,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	78/518 (15,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,745 [0,538; 1,032] 0,0759	
Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknoten- metastasen oder mit oder ohne Knochenmeta- stasen (TNM M1c)	21/111 (18,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/117 (12,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,352 [0,685; 2,666] 0,3822	

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	20/466 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/461 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,159 [0,907; 5,140] 0,0749	<b>0,0071</b>
1	3/186 (1,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/187 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,265</b> <b>[0,069; 1,010]</b> <b>0,0373</b>	
<b>Hautausschlag</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	86/466 (18,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	57/461 (12,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,474</b> <b>[1,054; 2,061]</b> <b>0,0225</b>	<b>0,0118</b>
1	22/186 (11,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	31/187 (16,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,650 [0,376; 1,126] 0,1214	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für UESI ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- UESI depressive Stimmung, Subgruppe gleichzeitige Einnahme von Statinen (p=0,0337): In der Subgruppenkategorie gleichzeitige Einnahme von Statinen =Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie gleichzeitige Einnahme von Statinen =Nein zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,349 [0,134; 0,910]; p-Wert: 0,0242). Eine Effektmodifikation in der Subgruppe gleichzeitige Einnahme von Statinen zeigte sich außerdem nur bei einem weiteren Endpunkt. Da allerdings keine UESI schwere depressive Stimmungen auftraten, entspricht die Gesamtrate den nicht-schweren Ereignissen. Es zeigte sich also keine Systematik über verschiedene Endpunkte hinweg, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

- UESI Diabetes mellitus und Hyperglykämie, Subgruppe Ausmaß der Erkrankung (p=0,0455): In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
- UESI Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline (p=0,0071): In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,265 [0,069; 1,010]; p-Wert: 0,0373). Das Ausmaß des Effekts in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.
- UESI Hautausschlag, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline (p=0,0118): In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 1,474 [1,054; 2,061]; p-Wert: 0,0225). In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß des Effekts in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	2/466 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/461 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,163</b> <b>[0,034; 0,782]</b> <b>0,0103</b>	<b>0,0224</b>
1	7/186 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2/187 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,790 [0,574; 13,555] 0,1846	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für schwerwiegende UESI ist das Ergebnis des Interaktionstests für das UESI schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen in der Subgruppe ECOG-PS zu Baseline statistisch signifikant ( $p=0,0224$ ). Hier und bei dem UESI schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen handelt es sich um die einzigen Subgruppenanalysen, in der sich ein Vorteil für Darolutamid + ADT + Docetaxel bei ECOG-PS zu Baseline=0 zeigt, in allen anderen Subgruppenanalysen zeigte sich der Vorteil bei ECOG-PS zu Baseline=1. Aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen können auf Grundlage des ECOG keine systematischen Unterschiede festgestellt werden. Des Weiteren sind die Ergebnisse aufgrund geringer Ereignisraten nur eingeschränkt interpretierbar. Somit ist diese Effektmofifikation nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	3/466 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	11/461 (2,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,190</b> <b>[0,052; 0,692]</b> <b>0,0052</b>	<b>0,0465</b>
1	7/186 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	4/187 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,438 [0,417; 4,958] 0,5634	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für schwere UESI ist das Ergebnis des Interaktionstests für das UESI schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen in der Subgruppe ECOG-PS zu Baseline statistisch signifikant ( $p=0,0465$ ). Hier und bei dem UESI schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen handelt es sich um die einzige Subgruppenanalyse, in der sich ein Vorteil für Darolutamid + ADT + Docetaxel in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 zeigt (in den anderen Subgruppenanalysen zu UE liegt der Vorteil bei ECOG-PS zu Baseline=1). Aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen können auf Grundlage des ECOG keine systematischen Unterschiede

festgestellt werden. Außerdem sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar aufgrund geringer Ereignisraten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für nicht-schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Nicht-schwere depressive Stimmung</b>						
<b>Gleichzeitige Einnahme von Statinen</b>						
Ja	15/469 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/480 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,275 [0,567; 2,865] 0,5557	<b>0,0337</b>
Nein	6/183 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	14/170 (8,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,349</b> <b>[0,134; 0,910]</b> <b>0,0242</b>	
<b>Nicht-schwerer Bluthochdruck</b>						
<b>Geografische Region</b>						
Nord-Amerika	19/125 (15,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	21/117 (17,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,632 [0,337; 1,183] 0,1480	<b>0,0444</b>
Asiatisch- pazifischer Raum	18/230 (7,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	10/242 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,593 [0,732; 3,468] 0,2366	
Rest der Welt	35/297 (11,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	16/291 (5,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,729 [0,954; 3,134] 0,0676	
<b>High-volume Prostatakarzinom</b>						
Ja	54/498 (10,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/506 (5,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,554 [0,981; 2,461] 0,0582	<b>0,0470</b>
Nein	18/154 (11,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/144 (13,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,756 [0,396; 1,445] 0,3961	



Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions- p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Nicht-schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung</b>						
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	20/466 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	7/461 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,159 [0,907; 5,140] 0,0749	<b>0,0071</b>
1	3/186 (1,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	8/187 (4,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,265</b> <b>[0,069; 1,010]</b> <b>0,0373</b>	
<b>Nicht-schwerer Hautausschlag</b>						
<b>ALP zu Baseline</b>						
ALP <ULN	48/290 (16,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	28/288 (9,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,721</b> <b>[1,080; 2,745]</b> <b>0,0208</b>	<b>0,0351</b>
ALP ≥ULN	57/362 (15,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	59/362 (16,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,886 [0,614; 1,278] 0,5169	
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	83/466 (17,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	56/461 (12,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,448</b> <b>[1,031; 2,034]</b> <b>0,0316</b>	<b>0,0142</b>
1	22/186 (11,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	31/187 (16,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,650 [0,375; 1,125] 0,1204	
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für nicht-schwere UESI ist das Ergebnis des Interaktionstests für folgende UESI in den folgenden Subgruppen signifikant:

- UESI nicht-schwere depressive Stimmung, Subgruppe Gleichzeitige Einnahme von Statinen (p=0,0337). In der Subgruppenkategorie gleichzeitige Einnahme von Statinen=Ja zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie gleichzeitige Einnahme von Statinen=Nein zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,349 [0,134; 0,910]; p-Wert:

0,0242). Eine Effektmodifikation in dieser Subgruppe zeigte sich außerdem nur bei einem weiteren Endpunkt, es zeigt sich also keine Systematik über verschiedene Endpunkte hinweg. Des Weiteren ist das Ausmaß des Effekts nicht ausreichend für eine Ableitung des Zusatznutzens, somit ist diese Effektmodifikation in beiden Fällen nicht fazitrelevant.

- UESI nicht-schwerer Bluthochdruck, Subgruppe geografische Region ( $p=0,0444$ ): In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und eine Effektmodifikation in der Subgruppe geografische Region zeigte sich bei keinem weiteren Endpunkt, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.
- UESI nicht-schwerer Bluthochdruck, Subgruppe High-volume Prostatakarzinom ( $p=0,0470$ ): In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine weitere Effektmodifikation zeigte sich außerdem nur bei einem weiteren Endpunkt, es zeigt sich also keine Systematik über verschiedene Endpunkte hinweg. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.
- UESI nicht-schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline ( $p=0,0071$ ): In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,265 [0,069; 1,010]; p-Wert: 0,0373). Das Ausmaß des Effekts in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=1 ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.
- UESI nicht-schwerer Hautausschlag, Subgruppe ALP zu Baseline ( $p=0,0351$ ): In der Subgruppenkategorie ALP <ULN zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 1,721 [1,080; 2,745]; p-Wert: 0,0208). In der Subgruppenkategorie ALP  $\geq$ ULN zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Effektmodifikation in der Subgruppe ALP zu Baseline zeigte sich außerdem nur bei einem weiteren Endpunkt, es zeigt sich also keine Systematik über verschiedene Endpunkte hinweg, somit ist diese Effektmodifikation in beiden Fällen nicht fazitrelevant.
- UESI nicht-schwerer Hautausschlag, Subgruppe ECOG-PS zu Baseline ( $p=0,0142$ ): In der Subgruppenkategorie ECOG-PS=0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 1,448 [1,031; 2,034]; p-Wert: 0,0316). In der Subgruppenkategorie ECOG-PS=1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ausmaß des Effekts in der Subgruppenkategorie ECOG-PS zu Baseline=0 ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für häufige UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, SAF)

Endpunkt Subgruppen- ausprägung	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel	Inter- aktions p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Nackenschmerzen</b>						
<b>High-volume Prostatakarzinom</b>						
Ja	3/498 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	19/506 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,111</b> <b>[0,033; 0,380]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0132</b>
Nein	5/154 (3,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	3/144 (2,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,225 [0,291; 5,156] 0,7820	
<b>High-risk Prostatakarzinom</b>						
Ja	3/453 (0,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	17/457 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,119</b> <b>[0,034; 0,410]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0441</b>
Nein	5/199 (2,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	5/193 (2,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,782 [0,225; 2,718] 0,6979	
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.						
N.E.: nicht erreicht; N.B.: nicht berechenbar. Alle weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für häufige UE getrennt nach SOC und PT ist das Ergebnis des Interaktionstests für den PT Nackenschmerzen in der Subgruppe High-volume Prostatakarzinom statistisch signifikant ( $p=0,0132$ ). Hierbei handelt es neben dem UESI nicht-schwerer Bluthochdruck um die einzige Subgruppenanalyse, in der sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe nach High-volume Prostatakarzinom zeigt. Es können jedoch keine systematischen Unterschiede festgestellt werden, des Weiteren sind die Ergebnisse aufgrund geringer Ereignisraten nur eingeschränkt interpretierbar. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Für den PT Nackenschmerzen ist ebenfalls das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe High-risk Prostatakarzinom statistisch signifikant ( $p=0,0441$ ). Der Effekt ist in beiden Ausprägungen der Subgruppe gleichgerichtet und zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel. Dies ist die einzige Subgruppenanalyse, in der sich eine

Effektmodifikation für die Subgruppe nach High-risk Postatakarzinom zeigt. Aufgrund geringer Ereignisraten sind die Ergebnisse ebenfalls nur eingeschränkt interpretierbar und diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Die beiden Subgruppen High-risk Postatakarzinom und High-volume Prostatakarzinom haben eine sich teilweise überdeckende Definition, daher ist davon auszugehen, dass größtenteils dieselben Patienten den Subgruppenkategorien zugeordnet wurden. In Verbindung mit den geringen Ereignisraten des PT Nackenschmerzen kommt es daher bei den Subgruppenanalysen nach High-volume und High-risk Prostatakarzinom zu ähnlichen Ergebnissen.

#### 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).

Studienbezeichnung	Quelle:
ARASENS 17777	Studienbericht: [32]  Zusatzauswertungen: [35]  Registereinträge: [28-31]  Publikationen: [27]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis**

**der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<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 4.3.1.3.1.14.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog***



**Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 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 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch	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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.1.14.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-94: 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 4-95: 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 4.3.1.3.1.14.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

### **Evidenzklassifizierung**

Durch eine ausführliche systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die Vollständigkeit des Studienpools bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT + Docetaxel zur Behandlung erwachsener Männer mit einem mHSPC gegenüber der ZVT wurde die von BAYER durchgeführte internationale, multizentrische, randomisierte klinische Phase-III-Studie ARASENS eingeschlossen. Es wurden jeweils 651 Patienten auf den Darolutamid-Arm und 654 Patienten auf den Placebo-Arm randomisiert. Die Phase-III-Studie ARASENS entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [36].

### **Studienqualität/Verzerrungspotenzial**

Die ARASENS-Studie wurde verblindet durchgeführt und ist somit niedrig verzerrt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant, sie wurden adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips ausgewertet. Auch hier ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, so dass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial niedrig ist.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)**

Unter Berücksichtigung der hohen Qualität der Studie, die der Evidenzstufe 1b entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte kann auf Basis der ARASENS-Studie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT + Docetaxel gegenüber der ZVT erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARASENS, in die 1.305 Patienten mit mHSPC eingeschlossen wurden. Alle Patienten hatten maximal 12 Wochen vor Randomisierung mit der ADT begonnen und erhielten nach Studienbeginn 6 Zyklen Docetaxel. Damit wurde in dieser direkt vergleichenden Studie die vom G-BA festgelegte ZVT ADT + Docetaxel in vollem Umfang umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie und der betrachteten Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als hoch eingeschätzt, so dass aus den Daten der Studie ein Hinweis abgeleitet werden kann (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

An der ARASENS-Studie nahmen 301 Studienzentren in 23 Ländern/Regionen teil. Die meisten Patienten (Darolutamid + ADT + Docetaxel: 46% vs. Placebo + ADT + Docetaxel: 45%) wurden außerhalb von Nordamerika und des asiatisch-pazifischen Raums in Australien, Brasilien, Israel oder Europa eingeschlossen. Insgesamt stammten 36,2% (n=473) der Patienten aus Europa [32]. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (53,0% vs. 50,9%) war weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Spanne: 41 bis 89 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71,0 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2018) [34]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate im metastasierten Stadium liegt lediglich bei 57% [34]. Trotz Behandlung mit ADT + Docetaxel oder ADT + Androgenrezeptor-Signalweggerichteten Medikamenten schreitet die Erkrankung bei einem großen Teil der Patienten mit mHSPC innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren fort und erreicht das metastasierte kastrationsresistente Stadium (mCRPC), das mit noch geringeren Überlebenszeiten assoziiert ist [7-9, 37, 38].



Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, die Ausbreitung der Metastasen zu verhindern und die Krankheitsprogression in das kastrationsresistente Stadium zu verzögern und somit das Überleben der Patienten zu verlängern, Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten.

Die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel verlängert das Gesamtüberleben und verzögert die Krankheitsprogression von Patienten mit mHSPC hin zum kastrationsresistenten Stadium signifikant gegenüber der bestehenden Standardtherapieoption ADT + Docetaxel. Darolutamid verringert zudem deutlich Beschwerden, wie z. B. Schmerzen, die häufig bedingt sind durch die skelettale Metastasierung und erweist sich dabei als sehr gut verträglich. Dies untermauert die vergleichbaren Ergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen. Durch die Kombination Androgenrezeptor-abhängiger und –unabhängiger Wirkmechanismen handelt es sich bei Darolutamid + ADT + Docetaxel um eine besonders wirksame Therapie, die entscheidend zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in dieser Therapiesituation beiträgt.

Die Daten der ARASENS-Studie belegen dies eindrücklich. In Tabelle 4-96 (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Tabelle 4-97 (unerwünschte Ereignisse) werden alle patientenrelevanten Endpunkte der ARASENS-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, sowie deren Wahrscheinlichkeit und Ausmaß dargestellt.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da in diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist. Beim mHSPC handelt es sich demnach um eine palliative Therapiesituation [5]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in diesem Stadium das wichtigste Therapieziel dar, das für die Patienten eine sehr hohe Relevanz hat [6-11]. Auch die AM-NutzenV weist in § 5 Absatz 7 darauf hin, dass eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von großer Bedeutung für Patienten ist [12].

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel verstarben 35,2% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT + Docetaxel verstarben 46,5% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben betrug 48,9 Monate. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,675 [0,568; 0,801]; p-Wert: <0,0001). Gegenüber Docetaxel (+ ADT), einem bisherigen Behandlungsstandard gemäß S3-Leitlinie, wurde das Mortalitätsrisiko um 32,5% reduziert. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen dar.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Fazit der Endpunktkategorie Mortalität***

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Basis der erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer palliativen Therapiesituation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Morbidität**

### ***Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis***

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten [13, 14] und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierungen. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom [15, 16]. Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde aufgrund seiner Relevanz für den Patienten vom G-BA bereits im ersten Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in der Indikation nmCRPC akzeptiert [2].

In der ARASENS-Studie wurden unter dem kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse folgende patientenrelevante Einzelkomponenten erhoben: Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (Knochenschmerzen), neue symptomatische pathologische Knochenbrüche, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff. Die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die durch die Einzelkomponenten erfasst werden, sind in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen.

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis bei 14,6% der Patienten auf und unter Placebo + ADT + Docetaxel bei 16,5% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,712 [0,539; 0,940]; p-Wert: 0,0162).

Für die Einzelkomponente Zeit bis zur Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel vor (HR [95%-KI]: 0,535 [0,385; 0,745]; p-Wert: 0,0002). Die Radiotherapie ist eine hocheffektive palliative Maßnahme bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die häufigsten Indikationen für eine solche Therapie beim Prostatakarzinom mit seiner vorrangigen Metastasierung in das Skelettsystem sind Linderung von Schmerzen sowie im weiteren Krankheitsverlauf auftretende Rückenmarkskompressionen. Die meisten Patienten, die in klinischen Studien beim

fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine Progression erleiden, benötigen eine palliative externe Strahlentherapie [39]. Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom sieht vor, dass Patienten mit Knochenmetastasen eine perkutane Bestrahlung erhalten sollen, wenn persistierende lokalisierte Knochenschmerzen, drohende spinale Kompression oder ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegen[5].

Der Vorteil für Darolutamid beim Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse bedeutet für den Patienten eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Abschwächung von für den Patienten schwerwiegenden und beeinträchtigenden Symptomen.

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Kombinierter Endpunkt Schmerzprogression***

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen sehr hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen, insbesondere im Skelettsystem, auf und führen zu einem hohen Leidensdruck und damit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [18, 19]. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen [5, 20]. Da es durch die Schmerzprogression zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann, wird die Schmerzprogression als ein schweres Symptom angesehen. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen. Die Vermeidung oder Verringerung von Schmerzen wurde durch den G-BA bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Darolutamid sowie in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als patientenrelevant eingestuft [4, 21].

Über den validierten BPI-SF-Fragenbogen können insbesondere die Schmerzentwicklung sowie schwere Schmerzen über die Initiierung einer Opioidtherapie erhoben werden. Die Schmerzprogression war in der ARASENS-Studie definiert als Erhöhung des Scorewertes für den BPI-SF Item 3 um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (stärkster Schmerz) oder Einsatz von kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung von krebisbedingtem Schmerz.

Unter Darolutamid + ADT + Docetaxel trat eine Schmerzprogression bei 32,3% der Patienten auf und unter Placebo + ADT + Docetaxel bei 35,8% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,791 [0,655; 0,954]; p-Wert: 0,0138).

Mit Zensierung nach dem zuerst eintretenden Ereignis zeigte sich für die Einzelkomponente Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,605 [0,438; 0,834]; p-Wert: 0,0020); für die Einzelkomponente stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 gemäß SAP) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Schmerzprogression somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Krankheitsbezogene körperliche Symptome (FPSI-DRS-P)***

Die Subskala FPSI-DRS-P erfasst die patientenberichtete krankheitsbezogene körperliche Symptomatik. Der Endpunkt FPSI-DRS-P (Energielosigkeit, Schmerz, Beschwerden beim Wasserlassen, Gewichtsverlust, Knochenschmerz, Fatigue, Schwäche in den Beinen, schmerzbedingte Einschränkungen, Appetit, Schlafverhalten) wurde in der ARASENS-Studie präspezifiziert als Zeit ab Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt körperliche Symptome (FPSI-DRS-P) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

### ***Fazit der Endpunktkategorie Morbidität***

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis der Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse und Schmerzprogression ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FPSI-17 Gesamtscore***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen, wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert [5]. Der FPSI-17 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen der neben patientenberichteten Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom erfasst [24, 25].

Für den Endpunkt FPSI-17 Gesamtscore zeigte sich in der ARASENS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Darolutamid, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,24]; p-Wert: 0,0240). Auch wenn die Irrelevanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung nicht erreicht wurde, stellt der Erhalt der Lebensqualität einen wichtigen Therapieerfolg für den Patienten dar.

Für den Endpunkt FPSI-17 Gesamtscore ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)***

Für die Subskala FPSI-FWB (Lebenslust, Lebensqualität) des FPSI-17 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt FPSI-FWB ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)***

Für den Endpunkt krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid +ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]; p-Wert: 0,0360).

Für den Endpunkt emotionale Symptome (FPSI-DRS-E) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Fazit der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung. Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel stellt der Erhalt der Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, einen wichtigen Therapieerfolg für den Patienten dar, auch wenn die Irrelevanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität nicht überschritten wurde. Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass sich diese unter der Behandlung mit Darolutamid +ADT + Docetaxel nicht von einer Behandlung mit ADT + Docetaxel unterscheidet. Es ergibt sich demnach **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** für Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Sicherheit und Verträglichkeit*****Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)***

Die Subskala FPSI-TSE des FPSI-17 umfasst die Fragen zu Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Sexualleben und Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen der Behandlung.

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid +ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,11 [0,00; 0,23]; p-Wert: 0,0445), so dass sich für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE) weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel kam es bei den Patienten im Darolutamid-Arm bei den Gesamtraten zu keinem signifikant gehäuften Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo. Auch bei der Gesamtrate der UE (mit/ohne erkrankungsbezogene

Ereignisse), SUE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), schweren UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), nicht-schweren UE und UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten, traten unerwünschte sowie schwerwiegend unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo nicht statistisch signifikant häufiger auf. Das vergleichbare Nebenwirkungsprofil der Kombination unterstreicht das etablierte Sicherheitsprofil von Darolutamid. Darolutamid + ADT + Docetaxel verlängert somit statistisch signifikant das Gesamtüberleben gegenüber ADT + Docetaxel (einem bisherigen Behandlungsstandard gemäß S3-Leitlinie) ohne die Verträglichkeit der Behandlung klinisch relevant zu beeinträchtigen.

Bei den Gesamtraten der UE zeigte sich für die Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit gibt es bei den Gesamtraten UE keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden.

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)***

Hinsichtlich der Gesamtraten an UESI ergab sich für Gewichtsreduktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (3,4% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,518 [0,302; 0,887]; p-Wert: 0,0147).

Für das UESI Gewichtsreduktion besteht damit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Bei den schweren UESI ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede: Für das UESI schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (3,7% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,578 [0,342; 0,976]; p-Wert: 0,0381), für das UESI schwerer Hautausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel (1,4% vs. 0,2%, HR [95%-KI]: 8,573 [1,085; 67,756]; p-Wert: 0,0143). Berichtete Hautausschläge waren gering in ihrer Häufigkeit, von unterschiedlicher Natur, in der Regel gut behandelbar, reversibel und hatten wenig Einfluss auf das Allgemeinbefinden der betroffenen Patienten. Sie haben in der klinischen Praxis in der Regel keinen negativen Einfluss auf den Behandlungsverlauf und führen in der Mehrheit der Fälle nicht zu einem Therapieabbruch. Hinsichtlich der schwerwiegenden UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau besteht für die Gesamtraten UESI und UESI nach Schweregrad ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Häufige UE getrennt nach SOC und PT***

Für die Gesamtrate der UE auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich folgende statistisch signifikante Effekte.

Häufige UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel:

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums/Pleuraerguss (0,9% vs. 2,2%, HR [95%-KI]: 0,360 [0,136; 0,950]; p-Wert: 0,0316)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/Schmerzen Unterbauch (0,5% vs. 2,0%, HR [95%-KI]: 0,182 [0,051; 0,647]; p-Wert: 0,0032)
- Erkrankungen des Nervensystems/Rückenmarkskompression (0,6% vs. 1,5%, HR [95%-KI]: 0,322 [0,101; 1,032]; p-Wert: 0,0447)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege/Harnretention (2,5% vs. 4,3%, HR [95%-KI]: 0,453 [0,243; 0,841]; p-Wert: 0,0102)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen/Zellulitis (0,8% vs. 2,0%, HR [95%-KI]: 0,322 [0,114; 0,910]; p-Wert: 0,0245)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Nackenschmerzen (1,2% vs. 3,4%, HR [95%-KI]: 0,260 [0,115; 0,589]; p-Wert: 0,0005)
- Untersuchungen/Gewicht erniedrigt (3,4% vs. 5,4%, HR [95%-KI]: 0,518 [0,302; 0,887]; p-Wert: 0,0147)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort/Gesichtsödem (3,2% vs. 1,2%, HR [95%-KI]: 2,485 [1,099; 5,622]; p-Wert: 0,0238)
- Erkrankungen des Immunsystems (4,1% vs. 1,4%, HR [95%-KI]: 2,686 [1,260; 5,726]; p-Wert: 0,0078)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen/Appetit vermindert (18,6% vs. 13,1%, HR [95%-KI]: 1,391 [1,053; 1,837]; p-Wert: 0,0195)

Das Ausmaß des Effekts folgender nicht-schwerwiegender UE nach SOC/PT, die einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten: PT Pleuraerguss, PT Rückenmarkskompression, PT Zellulitis, PT Gesichtsoedem, PT Appetit vermindert.

In Bezug auf die Gesamtraten der UE nach SOC/PT ergibt sich für Darolutamid ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Vorteil bei dem PT Nackenschmerzen und PT Schmerzen Unterbauch und ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** beim PT Gewicht erniedrigt und PT Harnretention. Demgegenüber steht ein Nachteil bei der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit einem **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. Bei den berichteten Erkrankungen des Immunsystems sind die überwiegende Mehrheit der Ereignisse Hypersensitivitäts- oder allergische Reaktionen und hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2, bei keiner wurde Darolutamid als ursächlich seitens des Prüfarztes angesehen. Hypersensitivitäts- oder allergische Reaktionen sind mit Medikamenten aus der Gruppe der Kortikosteroide und/oder Antihistaminika gut behandelbar und somit von vorübergehender Natur.

Hinsichtlich der häufigen schweren UE getrennt nach SOC und PT ergaben sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

Schwere UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel:

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (1,2% vs. 2,9%, HR [95%-KI]: 0,349 [0,152; 0,800]; p-Wert: 0,0094)

Schwere UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel:

- Gefäßerkrankungen/Hypertonie (6,6% vs. 3,2%, HR [95%-KI]: 1,727 [1,022; 2,919]; p-Wert: 0,0388)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (3,1% vs. 0,6%, HR [95%-KI]: 4,644 [1,584; 13,617]; p-Wert: 0,0021)

Bei Betrachtung der schweren UE nach SOC und PT ergibt sich für Darolutamid ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Vorteil bei dem PT Knochenschmerzen und ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** für die Nachteile bei dem PT Hypertonie und der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Auftretende Nebenwirkungen, insbesondere der Haut sowie erhöhter Blutdruck sind gut behandelbar und haben in der klinischen Praxis in der Regel keinen negativen Einfluss auf den Behandlungsverlauf.

Hinsichtlich der häufigen schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau besteht für die häufigen UE nach SOC und PT **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** für Darolutamid.

### ***Subgruppenanalyse der UE***

Es ergaben sich zwei Effektmodifikationen hinsichtlich des Merkmals Ausmaß der Erkrankung für die Gesamtrate SUE und schwere UE: In der Subgruppe der Patienten mit viszeralem Metastasen (TNM M1c) ergaben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel bei der Gesamtrate SUE (HR [95%-KI]: 0,568 [0,385; 0,838]; p-Wert: 0,0039) und bei den schweren UE (HR [95%-KI]: 0,690 [0,500; 0,952]; p-Wert: 0,0225). Bei den Einzelbetrachtungen der schweren oder schwerwiegenden häufigen UE nach SOC und PT oder UESI zeigten sich diese Effektmodifikationen nicht. In den anderen Subgruppenkategorien TNM M1a und TNM M1b sowie in der Gesamtpopulation lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

### ***Fazit der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit***

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel erhöht sich das Gesamtrisiko von UE gegenüber der Vergleichstherapie ADT und Docetaxel nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar und bestätigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid. Bei den UESI zeigte sich in der Gesamtschau sogar ein Vorteil zugunsten von Darolutamid. Bei den häufigen UE auf SOC- und PT-Ebene bestehen sowohl zugunsten als



auch zuungunsten von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie statistisch signifikante Effekte.

Insgesamt sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar, so dass zusammenfassend **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie besteht.

Tabelle 4-96: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	HR: 0,675 [0,568; 0,801] p<0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik</b>		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis <sup>a</sup>	HR:0,712 [0,539; 0,940] p=0,0162	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schmerzprogression <sup>a</sup>	HR: 0,791 [0,655; 0,954] p=0,0138	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P)	HR: 1,043 [0,894; 1,217] p=0,5854	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FPSI-17 Gesamtscore	SMWD <sup>b</sup> : 0,13 [0,02; 0,24]; p=0,0240	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	SMWD <sup>b</sup> : 0,04 [-0,07; 0,16]; p=0,4377	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	SMWD <sup>b</sup> : 0,12 [0,01; 0,23] p=0,0360	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom</p> <p>b: Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD &gt;0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>c: Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht überschritten. Ein HR &lt;1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Tabelle 4-97: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Nebenwirkungen der Behandlung</b>		
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	SMWD <sup>a</sup> : 0,11 [0,00; 0,23] p=0,0445	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
<b>Gesamtraten UE</b>		
Gesamtrate UE	0,967 [0,867; 1,078] 0,5312	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
SUE	0,938 [0,795; 1,107] 0,4471	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,970 [0,851; 1,106] 0,6459	Kein Zusatznutzen und kein Schaden

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/Placebo oder Docetaxel führten	0,954 [0,738; 1,233] 0,7189	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,967 [0,867; 1,079] 0,5371	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,926 [0,784; 1,095] 0,3694	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,964 [0,845; 1,099] 0,5841	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
<b>Gesamtraten UESI bzw. nicht-schwere UESI (nur statistisch signifikant) <sup>c</sup></b>		
Gewichtsreduktion	0,518 [0,302; 0,887] p=0,0147	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Schwerwiegende UESI (nur statistisch signifikant)</b>		
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.		
<b>Schwere UESI (nur statistisch signifikant)</b>		
Schwerer Diabetes mellitus und Hyperglykämie	0,578 [0,342; 0,976] 0,0381	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schwerer Hautausschlag	8,573 [1,085; 67,756] 0,0143	Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesamtrate UE getrennt nach SOC und PT (nur statistisch signifikant)</b>		
Gesichtsödem (PT)	2,485 [1,099; 5,622] 0,0238	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Nackenschmerzen (PT)	0,260 [0,115; 0,589] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerzen Unterbauch (PT)	0,182 [0,051; 0,647] 0,0032	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewicht erniedrigt (PT)	0,518 [0,302; 0,887] 0,0147	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Rückenmarkskompression (PT)	0,322 [0,101; 1,032] 0,0447	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Zellulitis (PT)	0,322 [0,114; 0,910] 0,0245	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Appetit vermindert (PT)	1,391 [1,053; 1,837] 0,0195	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Pleuraerguss (PT)	0,360 [0,136; 0,950] 0,0316	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Harnretention (PT)	0,453 [0,243; 0,841] 0,0102	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	2,686 [1,260; 5,726] 0,0078	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<b>SUE getrennt nach SOC und PT (nur statistisch signifikant)</b>		
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.		

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Schwere UE getrennt nach SOC und PT (nur statistisch signifikant)</b>		
Knochenschmerzen (PT)	0,349 [0,152; 0,800] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hypertonie (PT)	1,727 [1,022; 2,919] 0,0388	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	4,644 [1,584; 13,617] 0,0021	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a. Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD &gt;0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>b. Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht überschritten.</p> <p>c. Es traten keine schweren Gewichtsreduktionen (UESI) auf, so dass die Gesamtrate den nicht-schweren Ereignissen entspricht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

### Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Bei der Behandlung von mHSPC-Patienten mit Darolutamid + ADT + Docetaxel handelt es sich auf Grund der Kombination Androgenrezeptor-abhängiger und –unabhängiger Wirkmechanismen um eine besonders wirksame Therapie mit einem guten Sicherheitsprofil.

Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel verlängert signifikant das Gesamtüberleben der Patienten mit mHSPC gegenüber einer Behandlung allein mit ADT und Docetaxel, einem bisherigen Therapiestandard. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die Darolutamid + ADT + Docetaxel erhielten, war in der ARASENS-Studie gegenüber ADT + Docetaxel um 32,5% reduziert.

Auch bei der krankheitsbedingten Symptomatik erwies sich Darolutamid + ADT + Docetaxel als hochwirksam; sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen war deutlich verlängert.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, spielt gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle [10].

Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie ADT + Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von UE in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies lässt sich auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückführen.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in den Bereichen Mortalität und Morbidität/Symptomatik, die auch klinisch relevant sind, sowie einer insgesamt vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid + ADT + Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie ADT + Docetaxel.

#### 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 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit mHSPC	Erheblich
mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom	

#### 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<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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<sup>19</sup>) 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<sup>20</sup>) 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:

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar. 2023.
2. 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 Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4497/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-543\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4497/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_BAnz.pdf). [Zugriff am: 28.04.2022]
3. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: März 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 10.11.2021) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-223 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2021.
5. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2, Stand: Oktober. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf). [Zugriff am: 11.01.2022]
6. Sanford MT, Greene KL, Carroll PR. The argument for palliative care in prostate cancer. *Translational andrology and urology*. 2013;2(4):278-80.



7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(4):352-60.
9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad 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. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.
10. Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, et al. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers.* 2019;11(9):1355.
11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist, Stand: 9.8. 2019.
13. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology.* 2005;16(4):579-84.
14. Kinnane N. Burden of bone disease. *European Journal of Oncology Nursing.* 2007;11:S28-S31.
15. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2007;15(7):869-76.
16. Nørgaard M, Jensen A, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol.* 2010;184(1):162-7.
17. Kumar SP. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care.* 2011;17(2):108-15.
18. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer.* 2017;71:80-94.
19. Bader P, Echte D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol.* 2012;30(5):677-86.
20. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research.* 2006;12(20):6243s-9s.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-541\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.05.2022]

22. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate-Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Journal of Palliative Medicine*. 2008;11(3):492-501.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-615\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf). [Zugriff am: 27. Juli 2021]
24. Beaumont JL, Butt Z, Li R, Cella D. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer*. 2019;125(11):1877-85.
25. Victorson DE, Beaumont JL, Rosenbloom SK, Shevrin D, Cella D. Efficient assessment of the most important symptoms in advanced prostate cancer: the NCCN/FACT-P Symptom Index. *Psycho-Oncology*. 2011;20(9):977-83.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01. 2022.
27. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-42.
28. ClinicalTrials.gov. NCT02799602 (Studie ARASENS): ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer, letztes update: 29. September. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>. [Zugriff am: 22.02.2023]
29. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). 2016. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002590-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002590-38). [Zugriff am: 22.02.2023]
30. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of ODM-201 Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ICTRP DRKS00011439, Stand: 14.11. 2022. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011439>. [Zugriff am: 22.02.2023]
31. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ICTRP NCT02799602, Stand: 10.10. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799602>. [Zugriff am: 23.02.2023]
32. Bayer AG. Clinical Study Report, PH-42024, BAY 1841788 / 17777, A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus

- placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Stand: 15.02. 2022.
33. Bayer AG. Study 17777 Safety Update Darolutamide (BAY 1841788), Stand: 13.10. 2022.
  34. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=C0AD1FFD72704D634D2CCAB8B61EA44F.internet061?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=C0AD1FFD72704D634D2CCAB8B61EA44F.internet061?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 06.04.2022]
  35. Bayer AG. Zusatzanalysen der Studie ARASENS, Stand:02.02. 2023.
  36. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf). [Zugriff am: 22.02.2023]
  37. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013;32(49):5501-11.
  38. Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2005;96(7):985-9.
  39. Roy S, Spratt DE. Radiotherapy for Advanced Prostate Cancer. In: Stratton KL, Morgans AK, (Hrsg.). *Urologic Oncology: Multidisciplinary Care for Patients*. Cham: Springer International Publishing; 2022. S. 197-213.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 February 03	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2023 February 03	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate tumor/ or exp prostate cancer/ or exp prostate adenocarcinoma/ or exp castration sensitive prostate cancer/	290.442
2	prosta*.mp.	675.362
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	6.866.266
4	2 and 3	392.058
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	5.467
6	1 or 4 or 5	397.224
7	(Darolutamid? or Nubeqa or ODM-201 or ODM201 or ODM 201).mp.	803
8	1297538-32-9.m.	629
9	7 or 8	803
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.201.833
11	6 and 9 and 10	298

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 03, 2023	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 03, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	146.207
2	prosta*.mp.	410.839
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	4.841.672
4	2 and 3	230.063
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	2.471
6	1 or 4 or 5	231.984

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	(Darolutamid? or Nubeqa or ODM-201 or ODM201 or ODM 201 or 1297538-32-9).mp.	246
8	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1.111.326
9	6 and 7 and 8	79

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2023
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023
<b>Zeitsegment</b>	January 2023
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Prostatic Neoplasms/	7.377
2	prosta*.mp.	34.583
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	254.511
4	2 and 3	18.000
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	336
6	1 or 4 or 5	18.042
7	(Darolutamid? or Nubeqa or ODM-201 or ODM201 or ODM 201 or 1297538-32-9).mp.	169
8	6 and 7	162

#### 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](http://www.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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023	
<b>Suchstrategie</b>	Intervention/treatment:	Darolutamid OR Darolutamide OR Nubeqa OR ODM-201 OR ODM201 OR "ODM 201" OR 1297538-32-9
<b>Treffer</b>	59	

<b>Studienregister</b>	EU-CTR	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023	
<b>Suchstrategie</b>	Darolutamid? OR Nubeqa OR ODM-201 OR ODM201 OR "ODM 201" OR 1297538-32-9	
<b>Treffer</b>	29	

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a>	
<b>Datum der Suche</b>	06.02.2023	
<b>Suchstrategie</b>	Intervention:	Darolutamid OR Darolutamide OR Nubeqa OR ODM-201 OR ODM201 OR "ODM 201" OR 1297538-32-9
	Recruitment status:	All
<b>Treffer</b>	72	

**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**

Es wurde keine der im Volltext gesichteten Publikationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ausgeschlossen.

**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 Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	59	58 (Nr. 1 – 58)	1
EU-CTR	29	28 (Nr. 59 – 86)	1
ICTRP	72	70 (Nr. 87 – 156)	2
Summe	160	156	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Multiple Dose Escalation Study With a Randomised Phase II Expansion Component. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01317641">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01317641</a>	A1 andere Population
2.	NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Extension Study to Study 3104001. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429064">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429064</a>	A1 andere Population
3.	NCT01784757	A Bioavailability Study of ODM-201 Formulations With a Safety and Tolerability Extension Component in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01784757">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01784757</a>	A1 andere Population
4.	NCT02200614	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 06.02.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200614</a>	
5.	NCT02363855	An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363855">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363855</a>	A1 andere Population
6.	NCT02418650	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418650">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418650</a>	A2 andere Intervention
7.	NCT02671097	A Phase 1, Open Label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of BAY1841788 (ODM-201) on Drug Transporters Using Rosuvastatin as Probe Substrate and to Assess Pharmacokinetics and Safety of BAY1841788 in Female and Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02671097">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02671097</a>	A2 andere Intervention
8.	NCT02894385	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BAY 1841788 (ODM-201) in Male Subjects With Hepatic Impairment, Renal Impairment and Normal Hepatic and Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02894385">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02894385</a>	A2 andere Intervention
9.	NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Novel Hormonal Agents and Non-progressive Disease After Subsequent Treatment With a Taxane: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02933801">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02933801</a>	A1 andere Population
10.	NCT02972060	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral Darolutamide (ODM-201) vs. Androgen Deprivation Therapy (ADT) With LHRH Agonists or Antagonist in Men With Hormone Naive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02972060">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02972060</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT03004534	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). ClinicalTrials.gov.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03004534">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03004534</a>	
12.	NCT03048110	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of a Probe CYP3A4 Inhibitor and Inducer on the Pharmacokinetics of BAY1841788 (ODM 201) in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048110</a>	A2 andere Intervention
13.	NCT03237416	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Darolutamide (ODM-201) on the Pharmacokinetics of a Probe Substrate of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237416">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237416</a>	A2 andere Intervention
14.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314324">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314324</a>	A1 andere Population
15.	NCT03383679	A Randomized Phase 2 Study in Patients With Triple-negative Androgen Receptor Positive Locally Recurrent (Unresectable) or Metastatic Breast Cancer Treated With Darolutamide or Capecitabine. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383679">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03383679</a>	A1 andere Population
16.	NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection (PC-BETS) Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03385655">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03385655</a>	A2 andere Intervention
17.	NCT03551782	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551782">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551782</a>	A1 andere Population
18.	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.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568656">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568656</a>	A5 anderer Studientyp
19.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 2018.	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704519">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704519</a>	
20.	NCT03724747	A Phase 1, Open-label, First-in-human, Multi-center, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, BAY 2315497 Injection Alone, and in Combination With Darolutamide (BAY 1841788), in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03724747">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03724747</a>	A1 andere Population
21.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878524</a>	A2 andere Intervention
22.	NCT04025372	INTREPID (INTErmediate Risk EreCtion Preservation Trial): A Randomized Trial of Radiation Therapy and Darolutamide for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025372">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025372</a>	A2 andere Intervention
23.	NCT04070209	The Role of Therapeutic Layering of Stereotactic Body Radiotherapy on Darolutamide in the Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070209</a>	A2 andere Intervention
24.	NCT04104893	A Phase 2 Study of a Checkpoint Inhibitor in Men With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04104893">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04104893</a>	A1 andere Population
25.	NCT04122976	Darolutamide Observational Study in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04122976">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04122976</a>	A1 andere Population
26.	NCT04136353	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801): A Randomised Phase 3 Double-blind, Placebo-controlled Trial of Adding Darolutamide to Androgen Deprivation Therapy and Definitive or Salvage Radiation in Very High Risk, Clinically Localised Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136353">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136353</a>	
27.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04157088">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04157088</a>	A1 andere Population
28.	NCT04176081	A Prospective, Randomized, Open-label, Multi-centre, Phase II Trial Evaluating IDC/SChLAP1 as a Biomarker for Prediction of Response to Intensified Combined Modality Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176081</a>	A2 andere Intervention
29.	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237584">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237584</a>	A1 andere Population
30.	NCT04319783	Darolutamide + Consolidation Radiotherapy in Advanced Prostate Cancer Detected by PSMA. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04319783">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04319783</a>	A2 andere Intervention
31.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNITIVE Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335682">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335682</a>	A2 andere Intervention
32.	NCT04464226	An Open-label, Single Arm, Roll-over Study to Provide Continued Treatment With Darolutamide in Participants Who Were Enrolled in Previous Bayer Sponsored Studies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464226">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464226</a>	A2 andere Intervention
33.	NCT04484818	A Phase III Double Blinded Study of Early Intervention After RADICAL ProstaTEctomy With Androgen Deprivation Therapy With or Without Darolutamide vs. Placebo in Men at Highest Risk of Prostate Cancer Metastasis by Genomic Stratification (ERADICATE). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04484818">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04484818</a>	A2 andere Intervention
34.	NCT04495179	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04495179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04495179</a>	
35.	NCT04558866	Extreme Bipolar Androgen Therapy With Darolutamide and Testosterone Cypionate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ExBAT Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04558866">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04558866</a>	A1 andere Population
36.	NCT04641078	Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641078">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04641078</a>	A2 andere Intervention
37.	NCT04736199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04736199">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04736199</a>	A2 andere Intervention
38.	NCT04737109	A Single Arm, Phase I/II Trial of Neoadjuvant Androgen Deprivation, Darolutamide, and Ipatasertib in Men With Localized, High Risk Prostate Cancer Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU19-404. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04737109">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04737109</a>	A2 andere Intervention
39.	NCT04916613	A Double-blind Randomised Phase III Trial Evaluating the Efficacy of ADT +/- Darolutamide in de Novo Metastatic Prostate Cancer Patients With Vulnerable Functional Ability and Not Elected for Docetaxel or Androgen Receptor Targeted Agents. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04916613">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04916613</a>	A2 andere Intervention
40.	NCT04925648	PICAASO / CA180-722: PsmA Intensity Can be Altered by Androgen and Phospho-SrC Obstruction. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925648">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925648</a>	A2 andere Intervention
41.	NCT05050084	Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05050084">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05050084</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42.	NCT05059236	Open-label Study of Androgen Receptor Inhibition With darolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Using an External Control Arm. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05059236">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05059236</a>	A2 andere Intervention
43.	NCT05116475	Evaluation of darolutamide Addition to androgen Deprivation Therapy and radiation Therapy in Newly Diagnosed Prostate Cancer With Pelvic Lymph Nodes Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05116475">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05116475</a>	A2 andere Intervention
44.	NCT05171387	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of darolutamide Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants With High-risk Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05171387">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05171387</a>	A1 andere Population
45.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05202301">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05202301</a>	A2 andere Intervention
46.	NCT05209243	Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05209243">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05209243</a>	A2 andere Intervention
47.	NCT05249712	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05249712">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05249712</a>	A2 andere Intervention
48.	NCT05346848	A Randomized Non-comparative Phase II Multicentric Trial on Short Term darolutamide (ODM-201) Concomitant to Radiation Therapy for Patients With Intermediate Unfavorable Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05346848">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05346848</a>	A2 andere Intervention
49.	NCT05348876	A Single-arm, Open-label Phase 4 Study of darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants in India With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023].	A5 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05348876">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05348876</a>	
50.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05362149">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05362149</a>	A1 andere Population
51.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05367440">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05367440</a>	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526248">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526248</a>	A2 andere Intervention
53.	NCT05612880	Assessing Physical Function Following Androgen Receptor Signaling Inhibitor Treatment for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05612880">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05612880</a>	A5 anderer Studientyp
54.	NCT05617885	A Phase 1/2 Study of Darolutamide and Abemaciclib in High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05617885">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05617885</a>	A2 andere Intervention
55.	NCT05669664	A Phase 2 Study of Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate in Hormone-Therapy Naïve Recurrent and/or Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Salivary Gland Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05669664">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05669664</a>	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05676203	A Randomised, Phase 3 Trial Comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (in a 3 Week Cycle) Versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> (in a 4 Week Cycle) in Combination With Darolutamide + ADT in Patients With mHSPC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05676203">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05676203</a>	A3 andere Vergleichstherapie
57.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05683964">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05683964</a>	
58.	NCT05694819	Phase II Study of Darolutamide (ODM-201) in Patients With Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma (Discovery Study). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05694819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05694819</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
59.	2013-003820-36	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DAROLUTAMIDE (DCM-201) IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003820-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003820-36</a>	A1 andere Population
60.	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23</a>	A1 andere Population
61.	2016-004334-17	A phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral darolutamide (ODM-201) vs. androgen deprivation therapy (ADT) with LHRH agonists or antagonist in Men with Hormone Naive Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004334-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004334-17</a>	A2 andere Intervention
62.	2016-004151-79	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004151-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004151-79</a>	A1 andere Population
63.	2017-002284-18	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002284-18">search/search?query=2017-002284-18</a>	
64.	2019-003618-15	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003618-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003618-15</a>	A2 andere Intervention
65.	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). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10</a>	A1 andere Population
66.	2020-003093-48	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003093-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003093-48</a>	A2 andere Intervention
67.	2020-003663-26	A double-blind randomised phase III trial evaluating the efficacy of ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability and not elected for docetaxel or androgen receptor targeted agents. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26</a>	A2 andere Intervention
68.	2010-022802-41	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE II EXPANSION COMPONENT. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022802-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022802-41</a>	A1 andere Population
69.	2010-022803-24	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022803-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022803-24</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	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). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28</a>	A1 andere Population
71.	2017-001606-14	A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14</a>	A1 andere Population
72.	2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23</a>	A1 andere Population
73.	2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13</a>	A1 andere Population
74.	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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22</a>	A1 andere Population
75.	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.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40</a>	A1 andere Population
77.	2019-004818-34	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801). A randomised phase 3 double-blind, placebo-controlled trial of adding darolutamide to androgen deprivation therapy and definitive or salvage radiation in very high risk, clinically localised prostate cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004818-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004818-34</a>	A2 andere Intervention
78.	2019-004952-13	Stereotactic body radiotherapy with or without Darolutamide for OligoRecurrent prostate cancer: a randomized phase II trial (DART). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004952-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004952-13</a>	A2 andere Intervention
79.	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24</a>	A1 andere Population
80.	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77</a>	A1 andere Population
81.	2020-000823-38	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000823-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000823-38</a>	A5 anderer Studientyp
82.	2020-001305-23	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001305-23">search/search?query=2020-001305-23</a>	
83.	2020-003969-19	PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19</a>	A1 andere Population
84.	2021-002641-15	SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15</a>	A1 andere Population
85.	2021-005201-27	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27</a>	A1 andere Population
86.	2022-000082-41	Impact of pitavastatin use in prostate cancer patients treated with new generation androgen therapy: multicenter clinical trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41</a>	A2 andere Intervention
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
87.	NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Multiple Dose Escalation Study With a Randomised Phase II Expansion Component. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317641">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317641</a>	A1 andere Population
88.	NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Extension Study to Study 3104001. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429064">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429064</a>	A1 andere Population
89.	NCT01784757	A Bioavailability Study of ODM-201 Formulations With a Safety and Tolerability Extension Component in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01784757">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01784757</a>	
90.	EUCTR2013-003820-36-SE	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DAROLUTAMIDE (DCM-201) IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER - Aramis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003820-36-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003820-36-SE</a>	A1 andere Population
91.	NCT02363855	An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363855">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363855</a>	A1 andere Population
92.	NCT02418650	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418650">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418650</a>	A2 andere Intervention
93.	NCT02671097	A Phase 1, Open Label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of BAY1841788 (ODM-201) on Drug Transporters Using Rosuvastatin as Probe Substrate and to Assess Pharmacokinetics and Safety of BAY1841788 in Female and Male Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671097</a>	A2 andere Intervention
94.	NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Novel Hormonal Agents and Non-progressive Disease After Subsequent Treatment With a Taxane: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase II Trial.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933801">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933801</a>	A1 andere Population
95.	NCT02972060	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral Darolutamide (ODM-201) vs. Androgen Deprivation Therapy (ADT) With LHRH Agonists or Antagonist in Men With Hormone Naive Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972060">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972060</a>	
96.	NCT03004534	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004534">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004534</a>	A1 andere Population
97.	NCT03048110	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of a Probe CYP3A4 Inhibitor and Inducer on the Pharmacokinetics of BAY1841788 (ODM 201) in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048110</a>	A2 andere Intervention
98.	NCT03237416	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Darolutamide (ODM-201) on the Pharmacokinetics of a Probe Substrate of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237416">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237416</a>	A2 andere Intervention
99.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314324">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314324</a>	A1 andere Population
100.	NCT03383679	A Randomized Phase 2 Study in Patients With Triple-negative Androgen Receptor Positive Locally Recurrent (Unresectable) or Metastatic Breast Cancer Treated With Darolutamide or Capecitabine. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383679">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383679</a>	A1 andere Population
101.	EUCTR2017-002284-18-FR	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine - START. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002284-18-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002284-18-FR</a>	A1 andere Population
102.	NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection (PC-BETS) Study. ICTRP. 2023.	A2 andere Intervention



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03385655">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03385655</a>	
103.	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.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656</a>	A5 anderer Studientyp
104.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704519">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704519</a>	A1 andere Population
105.	NCT03724747	A Phase 1, Open-label, First-in-human, Multi-center, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, BAY 2315497 Injection Alone, and in Combination With Darolutamide (BAY 1841788), in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724747">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724747</a>	A1 andere Population
106.	NCT04025372	INTREPID (INTErmediate Risk EreCtion Preservation Trial): A Randomized Trial of Radiation Therapy and Darolutamide for Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025372">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025372</a>	A2 andere Intervention
107.	NCT04070209	The Role of Therapeutic Layering of Stereotactic Body Radiotherapy on Darolutamide in the Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer: A Pilot Phase II Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070209">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070209</a>	A2 andere Intervention
108.	NCT04122976	Darolutamide Observational Study in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04122976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04122976</a>	A1 andere Population
109.	NCT04136353	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(ANZUP1801): A Randomised Phase 3 Double-blind, Placebo-controlled Trial of Adding Darolutamide to Androgen Deprivation Therapy and Definitive or Salvage Radiation in Very High Risk, Clinically Localised Prostate Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136353">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136353</a>	
110.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157088">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157088</a>	A1 andere Population
111.	NCT04176081	A Prospective, Randomized, Open-label, Multi-centre, Phase II Trial Evaluating IDC/SChLAP1 as a Biomarker for Prediction of Response to Intensified Combined Modality Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176081">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176081</a>	A2 andere Intervention
112.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04237584">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04237584</a>	A1 andere Population
113.	NCT04319783	Darolutamide + Consolidation Radiotherapy in Advanced Prostate Cancer Detected by PSMA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04319783">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04319783</a>	A2 andere Intervention
114.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNITIVE Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335682">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335682</a>	A2 andere Intervention
115.	EUCTR2019-003618-15-GB	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies - Darolutamide roll-over study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003618-15-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003618-15-GB</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">R2019-003618-15-GB</a>	
116.	NCT04484818	A Phase III Double Blinded Study of Early Intervention After RADICAL ProstaTEctomy With Androgen Deprivation Therapy With or Without Darolutamide vs. Placebo in Men at Highest Risk of Prostate Cancer Metastasis by Genomic Stratification (ERADICATE). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484818">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484818</a>	A2 andere Intervention
117.	NCT04558866	Extreme Bipolar Androgen Therapy With Darolutamide and Testosterone Cypionate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ExBAT Trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558866">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558866</a>	A1 andere Population
118.	NCT04641078	Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641078">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641078</a>	A2 andere Intervention
119.	NCT04736199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736199">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736199</a>	A2 andere Intervention
120.	EUCTR2020-003093-48-LT	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). - ARANOTE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LT</a>	A2 andere Intervention
121.	EUCTR2020-003093-48-LV	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). - ARANOTE. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LV">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LV</a>	A2 andere Intervention
122.	NCT04737109	A Single Arm, Phase I/II Trial of Neoadjuvant Androgen Deprivation, Darolutamide, and Ipatasertib in Men With Localized, High Risk Prostate Cancer Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU19-404. ICTRP. 2023.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737109">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737109</a>	
123.	NCT04916613	A Double-blind Randomised Phase III Trial Evaluating the Efficacy of ADT +/- Darolutamide in de Novo Metastatic Prostate Cancer Patients With Vulnerable Functional Ability and Not Elected for Docetaxel or Androgen Receptor Targeted Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04916613">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04916613</a>	A2 andere Intervention
124.	NCT04925648	PICASSO / CA180-722: Psma Intensity Can be Altered by Androgen and Phospho-SrC Obstruction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925648">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925648</a>	A2 andere Intervention
125.	NCT05050084	Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050084">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050084</a>	A2 andere Intervention
126.	NCT05059236	Open-label Study of Androgen Receptor Inhibition With dArolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Using an External Control Arm. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05059236">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05059236</a>	A2 andere Intervention
127.	NCT05116475	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation Therapy and radlation Therapy in Newly Diagnosed Prostate Cancer With Pelvic Lymph Nodes Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05116475">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05116475</a>	A2 andere Intervention
128.	NCT05171387	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Darolutamide Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants With High-risk Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171387">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171387</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05202301">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05202301</a>	A2 andere Intervention
130.	NCT05249712	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05249712">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05249712</a>	A2 andere Intervention
131.	NCT05346848	A Randomized Non-comparative Phase II Multicentric Trial on Short Term Darolutamide (ODM-201) Concomitant to Radiation Therapy for Patients With Intermediate Unfavorable Risk Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05346848">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05346848</a>	A2 andere Intervention
132.	NCT05348876	A Single-arm, Open-label Phase 4 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants in India With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05348876">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05348876</a>	A5 anderer Studientyp
133.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05362149">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05362149</a>	A1 andere Population
134.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05367440">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05367440</a>	A5 anderer Studientyp
135.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526248</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">5526248</a>	
136.	NCT05617885	A Phase 1/2 Study of Darolutamide and Abemaciclib in High-Risk Prostate Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617885">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617885</a>	A2 andere Intervention
137.	NCT05669664	A Phase 2 Study of Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate in Hormone-Therapy Na?ve Recurrent and/or Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Salivary Gland Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669664</a>	A5 anderer Studientyp
138.	NCT05676203	A Randomised, Phase 3 Trial Comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m2 (in a 3 Week Cycle) Versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m2 (in a 4 Week Cycle) in Combination With Darolutamide + ADT in Patients With mHSPC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05676203">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05676203</a>	A3 andere Vergleichstherapie
139.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05683964">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05683964</a>	A5 anderer Studientyp
140.	NCT05694819	Phase II Study of Darolutamide (ODM-201) in Patients With Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma (Discovery Study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05694819">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05694819</a>	A5 anderer Studientyp
141.	EUCTR2010-022802-41-GB	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE II EXPANSION COMPONENT - Arades Phase I/II. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022802-41-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022802-41-GB</a>	A1 andere Population
142.	EUCTR2010-022803-24-GB	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001 - Arades-Ext Phase II. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.02.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022803-24-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022803-24-GB</a>	
143.	EUCTR2019-004818-34-IE	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801). A randomised phase 3 double-blind, placebo-controlled trial of adding darolutamide to androgen deprivation therapy and definitive or salvage radiation in very high risk, clinically localised prostate cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004818-34-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004818-34-IE</a>	A2 andere Intervention
144.	EUCTR2020-000823-38-NL	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000823-38-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000823-38-NL</a>	A5 anderer Studientyp
145.	CTRI/2021/03/032172	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032172">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032172</a>	A2 andere Intervention
146.	CTRI/2022/03/041422	A single-arm, open-label Phase 4 study of darolutamide in addition to standard androgen deprivation therapy for participants in India with highrisk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041422">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041422</a>	A5 anderer Studientyp
147.	DRKS00008821	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ODM-201 IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER - ARAMIS. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008821">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008821</a>	A1 andere Population
148.	ISRCTN16103425	An open-label, multicenter, 2-arm, phase Ib study to evaluate the pharmacokinetic drug- drug interaction between darolutamide and ipatasertib and the safety of the combination in castration-resistant prostate cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16103425">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16103425</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149.	JPRN-UMIN000040914	Prospective study on the clinical efficacy of Darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer - Prospective study on the clinical efficacy of Darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040914</a>	A5 anderer Studientyp
150.	JPRN-jRCT2031190241	Phase II study of Darolutamide (ODM-201) in patients with androgen receptor-positive salivary gland carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190241">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190241</a>	A5 anderer Studientyp
151.	JPRN-jRCT2031200304	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies - Darolutamide roll-over study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200304">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200304</a>	A5 anderer Studientyp
152.	KCT0007110	Phase II study of darolutamide combined with goserelin in patients with androgen receptor expressing salivary gland carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007110</a>	A1 andere Population
153.	NCT02961257	Randomized Multicenter, Phase III Trial Evaluating the Safety of 2 Schedules of Cabazitaxel (Bi-weekly Versus Tri-weekly) Plus Prednisone in Elderly Men (= 65years) With mCRPC Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961257">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961257</a>	A1 andere Population
154.	NL8611	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8611">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8611</a>	A5 anderer Studientyp
155.	PER-072-14	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ODM-201 IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">072-14</a>	
156.	PER-110-20	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY OF DAROLUTAMIDE IN ADDITION TO ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT) VERSUS PLACEBO PLUS ADT IN MEN WITH METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.02.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-20">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-20</a>	A2 andere Intervention

**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 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARASENS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der ARASENS-Studie war die Untersuchung, ob bei Patienten mit mHSPC eine Darolutamid-Behandlung zusätzlich zu ADT und Docetaxel das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu ADT und Docetaxel verlängern kann. Die Nullhypothese für den primären Endpunkt Gesamtüberleben lautet: H <sub>0</sub> , OS: HR <sub>OS</sub> =1. Die Alternativhypothese ist: H <sub>1</sub> , OS: HR <sub>OS</sub> <1.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Ca. 1.300 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Darolutamid + ADT + Docetaxel oder Placebo + ADT + Docetaxel randomisiert.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: <u>Amendment 5 (12. Februar 2018):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klarstellung der Docetaxel-Dosierung und Verabreichung in Übereinstimmung mit dem Label. Klarstellung, dass der erste Docetaxel-Zyklus binnen 6 Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit Darolutamid verabreicht werden soll, anstatt 6 Wochen nach Randomisierung.</li> <li>Klarstellung der Zeitfenster für Randomisierung und 1. Visite</li> <li>Wechsel der ADT zu einem GnRH-Agonisten wurde zur Liste der verbotenen Begleitmedikation und Behandlungen hinzugefügt und eine Klarstellung wurde ergänzt, da ein Wechsel der ADT zu einem GnRH-Antagonisten während der Studienbehandlung erlaubt war.</li> </ul> <u>Amendment 6 (10. Dezember 2019):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Berichterstattung der UE wurde modifiziert, um klarzustellen, dass Krankheitsprogression nicht als UE berichtet werden soll, sondern nur die damit verbundenen Anzeichen und Symptome.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 7 (26 Mai 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die geplante 2. Interimsanalyse wurde wegen der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Durchführung der Studie und die Erhebung der Daten in den Studienzentren entfernt. Das Risiko, eine nicht ausreichend gute Qualität der Daten zu erzielen, wurde als zu hoch erachtet.</li> <li>• Wegen der Entfernung der 2. Interimsanalyse wurde der Satz bzgl. Alpha-Spending entfernt und ein Statement über Beta-Spending wurde zur Klarstellung hinzugefügt.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Die Haupteinschlusskriterien für die Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>• Männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>• Metastasierte Erkrankung, die entweder durch einen positiven Knochenscan bestätigt wurde oder, bei Weichteil- oder viszerale Metastasen, entweder mittels CT oder MRT, durch den Prüfarzt festgestellt und durch eine zentrale radiologische Überprüfung bestätigt wurde.</li> <li>• Metastasierte Erkrankung war definiert als entweder maligne Läsionen im Knochenscan oder messbare Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation oder Weichteil-/viszerale Läsionen laut RECIST 1.1. Lymphknoten sind messbar, wenn der Durchmesser der kurzen Achse <math>\geq 15</math> mm beträgt, Weichteil-/viszerale Läsionen sind messbar, wenn der Durchmesser der langen Achse <math>\geq 10</math> mm beträgt.</li> <li>• Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen (N1, unterhalb der Aortenbifurkation) konnten nicht an der Studie teilnehmen. Nur Patienten mit nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (M1a) und/oder Knochenmetastasen (M1b) und/oder Metastasen an anderen Orten mit oder ohne Knochenbeteiligung (M1c) waren teilnahmeberechtigt.</li> <li>• Patienten mussten für eine ADT- und Docetaxel-Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes geeignet sein.</li> <li>• Patienten haben die ADT-Therapie (GnRH-Agonist/Antagonist oder Orchiektomie) mit oder ohne Antiandrogene der ersten Generation <math>\leq 12</math> Wochen vor Randomisierung begonnen. Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhielten, wurde eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung empfohlen. Die Therapie mit dem Antiandrogen der ersten Generation musste vor der Randomisierung abgesetzt werden.</li> <li>• ECOG-PS=0 oder 1</li> <li>• Ausreichende Funktion des Knochenmarks bei Screening: Hämoglobin (Hb) <math>\geq 9,0</math> g/dL, absolute Neutrophilenzahl</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥1,5x10<sup>9</sup>/L und Thrombozyten ≥100 × 10<sup>9</sup>/L (der Patient durfte keinen Wachstumsfaktor binnen 4 Wochen und keine Bluttransfusion binnen 7 Tage vor der Abnahme der hämatologischen Probe beim Screening erhalten).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausreichende Leberfunktion bei Screening: ALT und/oder AST ≤1,5 x ULN, totaler Bilirubin ≤ULN, Kreatinin ≤2,0 x ULN.</li> <li>• Sexuell aktive männliche Patienten müssen der Verwendung von Kondomen als wirksame Barrieremethode zustimmen und auf Samenspende verzichten und/oder ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen der Verwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung mit Darolutamid/Placebo und für 3 Monate nach der Beendigung der Behandlung mit Darolutamid/Placebo und für 6 Monate nach Behandlung mit Docetaxel zustimmen.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Die Hauptausschlusskriterien für die Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GnRH-Agonist/Antagonist-Therapie, begonnen &gt;12 Wochen vor Randomisierung,</li> <li>○ Androgeninhibitoren der zweiten Generation, wie Enzalutamid, ARN-509, Darolutamid oder jeglichen anderen experimentellen Androgeninhibitoren,</li> <li>○ CYP17-Enzyminhibitoren, wie Abirateronacetat oder orale Ketoconazole als antineoplastische Behandlung des Prostatakarzinoms,</li> <li>○ Chemotherapie oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms vor der Randomisierung.</li> </ul> </li> <li>• Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie [EBRT]), Brachytherapie oder radiopharmazeutische Substanzen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, Studienmedikationsklasse oder jeglichen Bestandteilen der Studienmedikation</li> <li>• Kontraindikation für sowohl CT, als auch MRT Kontrastmittel</li> <li>• Jeglicher der folgenden Vorfälle innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere/unstabile Angina pectoris, koronare/periphere Arterienbypass-Operation, kongestive Herzinsuffizienz Stadium III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA)</li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck dargestellt durch einen ruhenden systolischen Blutdruck ≥160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥100 mmHg trotz medizinischer Behandlung.</li> <li>• Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, außer einem adäquat behandelten Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder einem oberflächlichen Blasenkarzinom, das noch nicht in die Bindegewebsschicht gestreut hat (d. h. pTis, pTa und pT1),</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wie auch jeglicher andere Krebs, für den die Behandlung vor <math>\geq 5</math> Jahren vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und der sich aktuell in kompletter Remission befand.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen-Darm-Erkrankung oder Verfahren von dem erwartet wurde, dass es die Absorption der Studienmedikation signifikant beeinträchtigen würde.</li> <li>• Aktive virale Hepatitis, aktive Erkrankung mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder chronische Lebererkrankung, die einer Behandlung bedarf.</li> <li>• Behandlung mit jeglicher Studienmedikation (innerhalb von 28 Tagen oder binnen 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten [die längere Dauer von den beiden] vor der Randomisierung) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie</li> <li>• Jegliche andere ernsthafte Erkrankung oder medizinischer, sozialer, oder psychologischer Zustand, der gemäß der Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden und/oder die Fähigkeit des Patienten zur Einhaltung des Studienverfahrens beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Unvermögen des Patienten, die Studienmedikation zu schlucken.</li> <li>• Nahe Zugehörigkeit zum Studienzentrum (z. B. naher Angehöriger vom Prüfarzt, abhängige Person [Mitarbeiter oder Student beim Studienzentrum])</li> <li>• Frühere Einschreibung zur Teilnahme an dieser Studie</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 301 Studienzentren in 23 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die zu verabreichende Darolutamid-Dosis betrug 600 mg, d. h. zwei Tabletten à 300 mg, zweimal täglich mit dem Essen, was einer täglichen Gesamtdosis von 1.200 mg entsprach. Placebo-Tabletten, die in ihrem Aussehen Darolutamid-Tabletten glichen, wurden ebenfalls zweimal täglich mit dem Essen verabreicht.</p> <p><u>Hintergrundtherapie:</u></p> <p>Alle Patienten sollten eine Androgendeprivationstherapie nach Wahl des Prüfarztes, GnRH-Agonisten/Antagonisten oder Orchiektomie, als Standardtherapie erhalten.</p> <p>Nach der Randomisierung wurden 6 Zyklen von Docetaxel verabreicht. Docetaxel konnte nach Ermessen des Prüfarztes in Kombination mit Prednison/Prednisolon verabreicht werden. Der erste Zyklus von Docetaxel sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Therapie mit Darolutamid erfolgen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Das primäre Zielkriterium ist Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur PSA-Progression nach den Kriterien der PCWG3 bei einem Serumtestosteronspiegel &lt;0,50 ng/mL oder die Zeit bis zur Progression von Weichteil- und viszeralen Läsionen oder die Zeit bis zur radiologischen Progression von Knochenläsionen, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem ein Patient eine Schmerzprogression erfährt. Für asymptomatische Patienten (BPI-SF Item 3=0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert (d. h. 0) beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen</li> </ul> Für symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 &gt;0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Verschlechterung von <math>\geq 2</math> Punkten des BPI-SF Item 3 gegenüber dem geringsten Wert beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen und BPI-SF Item 3 <math>\geq 4</math> oder</li> <li>○ Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie aufgrund von Schmerzen</li> </ul> </li> <li>• Symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem was früher eintritt).</li> <li>• Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE), definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines SSE. Ein SSE ist definiert als Durchführung einer EBRT, oder als neue symptomatische pathologische Knochenbrüche oder das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• Zeit bis zur Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Initiierung der ersten anschließenden systemischen antineoplastischen Behandlung.</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsbezogener körperlicher Symptome auf der Grundlage der funktionellen Bewertung der Krebstherapie (NCCN-FACT FPSI-17, FPSI-DRS-P).</li> <li>• Zeit bis zur Initiierung einer Opioidtherapie an <math>\geq 7</math> aufeinanderfolgenden Tagen, definiert als Zeit ab</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung bis zum ersten Tag der ersten Opioidaufnahme an $\geq 7$ aufeinanderfolgenden Tagen.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 6 (10. Dezember 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„Analgetika-Einnahme“ wurde im sekundären Zielkriterium Nr. 7 durch „Opioidaufnahme“ ersetzt, um Klarheit und Konsistenz zu gewährleisten.</li> </ul> <p><u>Amendment 7 (26. Mai 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Text bzgl. der Einstufung der sekundären Zielkriterien wurde ergänzt, um klarzustellen, dass der Fehler 1. Art die Einstufung von sekundären Zielkriterien umfasst.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl basierte auf dem primären Zielkriterium Gesamtüberleben. Die Studie war darauf ausgelegt, 90% Power zu haben, um eine 33% Verlängerung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo (von 60 auf 80 Monate, entspricht einer HR von 0,75) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu zeigen. Die Daten zum primären Zielkriterium wurden als ausgereift betrachtet, wenn ca. 509 Todesfälle beobachtet wurden.</p> <p>Unter der zusätzlichen Annahme, dass pro Monat 50 Patienten in die Studie aufgenommen werden, Exponentialverteilungen der Ereigniszeiten des Gesamtüberlebens, einer medianen Zeit des Gesamtüberlebens von 60 Monaten in der Kontrollgruppe, einer Abbruchquote von 5% sowie einer 6-monatigen Anlaufzeit für die Rekrutierung von Patienten ergab sich, dass etwa 1.300 Patienten eingeschlossen werden mussten, um 509 Todesfälle nach etwa 70 Monaten zu beobachten.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für Futility- und finale Analyse zusammen wird ein einseitiges Gesamtbeta von 0,1 verwendet. Die Abbruchgrenzen werden mit einer O'Brien-Fleming Beta-Spending-Funktion unter Verwendung der tatsächlichen Anzahl der bis zum Cut-Off-Datum beobachteten Ereignisse berechnet. Die Futility-Zwischenanalyse ist geplant, wenn etwa 153 Todesfälle beobachtet wurden. Die kritische Grenze für die Futility-Analyse wird getrennt von der Wirksamkeitsgrenze berechnet, um den Fehler 1. Art der Wirksamkeitsanalyse nicht zu beeinträchtigen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde computerbasiert mithilfe des „Bayer Randomization Manager“ erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Am Ende der Screeningperiode wurden alle Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 verblindet einer Behandlung mit Darolutamid oder Placebo zuzüglich einer Androgendeprivationstherapie und Docetaxel zugewiesen. Darüber hinaus wurde die Randomisierung stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausmaß der Erkrankung:</li> </ul>

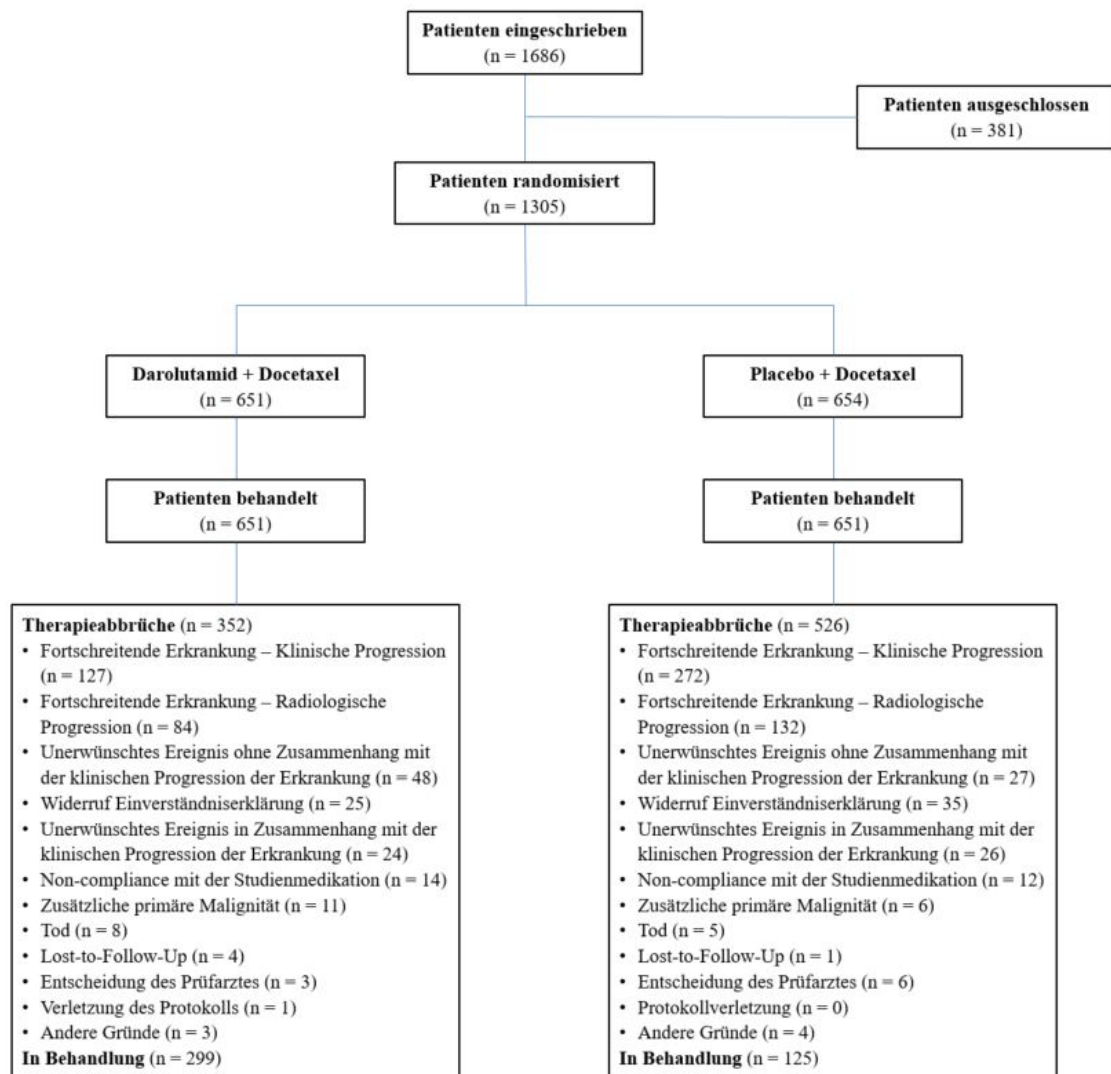
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen</li> <li>b. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen</li> <li>c. Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen</li> <li>• Alkalische Phosphatase (ALP): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ALP &lt; ULN</li> <li>b. ALP ≥ ULN.</li> </ul> </li> </ul>
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 Randomisierungsliste wurde computerbasiert mithilfe des „Bayer Randomization Manager“ erstellt. Die generierten Randomisierungsnummern wiesen jedem Patienten eine Behandlungsgruppe sowie ein Medikamentenpaket zu.
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?	Eine Randomisierungsliste wurde von dem „Bayer Randomization Manager“ generiert. Die erstellten Randomisierungsnummern wurden verwendet, um den Patienten eine Behandlungsgruppe sowie ein Medikamentenpaket zuzuordnen. Der Prüfarzt oder ein von ihm beauftragter Mitarbeiter bekam die Randomisierungs- und die Medikamentenpaketnummern, die einem Patienten zugewiesen wurden, durch Zugriff auf das Interactive Voice/Web Response System (IxRS), nachdem er überprüft hat, dass der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt.
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?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja</li> <li>b) Ja</li> <li>c) Nein</li> </ul> <p>Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip randomisiert und erhielten entweder Darolutamid oder ein entsprechendes Placebo in doppelblinder Form, so dass weder der Prüfarzt, noch der Sponsor, noch der Patient wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Die Randomisierungsnummer wurde durch das IxRS auf der Grundlage der vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung gemachten Angaben zugewiesen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.
12	Statistische Methoden	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Das primäre Zielkriterium:</u></p> <p>Bei der Analyse des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test (mit denselben IxRS-Stratifiktionsfaktoren, wie bei der Randomisierung) durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese lautet: <math>H_0</math>, OS: <math>HR_{OS}=1</math>.</p> <p>Die Alternativhypothese ist: <math>H_1</math>, OS: <math>HR_{OS} &lt; 1</math>.</p> <p>Wenn der p-Wert des einseitigen Log-Rank-Tests weniger als 0,025 beträgt, wobei das HR bzgl. Darolutamid + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel kleiner 1 ist, so wurde die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen.</p> <p>Für die Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle randomisierten Patienten, d. h. alle im Full-Analysis-Set (FAS) enthaltenen Patienten, berücksichtigt.</p> <p><u>Die sekundären Zielkriterien:</u></p> <p>Falls das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben statistisch signifikant auf einem einseitigen Niveau von 0,025 ist, dann werden die sekundären Zielkriterien mit einem hierarchischen Testverfahren in der oben beschriebenen Reihenfolge auf demselben nominalen Signifikanzniveau getestet. Falls das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben oder ein sekundäres Zielkriterium nicht statistisch signifikant ist, wird das hierarchische Verfahren abgebrochen und alle nachfolgenden Analysen der sekundären Zielkriterien werden als explorativ betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Subgruppenanalysen für das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben basieren auf dem FAS. Deskriptive Statistiken und HR-Schätzungen mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) wurden mindestens für die folgenden Subgruppen durchgeführt, vorausgesetzt, dass innerhalb der Subgruppe insgesamt mindestens 10 Ereignisse über die Behandlungsgruppen hinweg beobachtet wurden. Alle Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Modells durchgeführt. Die Subgruppen waren definiert, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifikationsfaktor basierend auf dem eCRF: Ausmaß der Erkrankung (nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen [TNM M1a] vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen [TNM M1b] vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen [TNM M1c])</li> <li>• Stratifizierungsfaktor basierend auf dem eCRF: ALP zur Baseline (&lt;ULN vs. ≥ULN)</li> <li>• Alter (&lt;65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre)</li> <li>• Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika vs. asiatisch-pazifischer Raum vs. Rest der Welt)</li> <li>• PSA zur Baseline (&lt;Median der Gesamtpopulation vs. ≥Median der Gesamtpopulation)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS zur Baseline (0 vs. 1)</li> <li>• Gleason-Score zur initialen Diagnose (&lt;8 vs. ≥8)</li> <li>• Metastasen zur initialen Diagnose (Ja [Stadium IV-M1] vs. Nein [Stadium I, IIA, IIB, III, IV-M0])</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Darolutamid + Docetaxel: N=651; Placebo + Docetaxel: N=654  b) Darolutamid + Docetaxel: N=651; Placebo + Docetaxel: N=651  c) Darolutamid + Docetaxel: N=651; Placebo + Docetaxel: N=654
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 30. November 2016 Letzter Patient erste Visite: 05. Juni 2018 Datenschnitt der primären Analyse: 25. Oktober 2021.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



**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 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARASENS

Studie: ARASENS

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

## 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 randomisierte Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C: Abschnitt 7.3

Die Randomisierungsliste wurde computerbasiert mithilfe des „Bayer Randomization Manager“ erstellt.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**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:

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**A, B, C**

---

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**A, B, C**

---

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**A, B, C**

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**A, B, C**

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt:** Symptomatische skelettale Ereignisse

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt:** Kombiniertes Endpunkt Schmerzprogression

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt:** FPSI-17 Score (Gesamtscore, FPSI-DRS-P, FPSI-DRS-E, FPSI-FWB, FPSI-TSE)

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dabei wurden die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder das entsprechende Placebo, in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer verpackt. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IxRS durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Im Nachgang zu einem standardisierten Monitoring-Prozesses wurden bei zwei US-Studienzentren UE-Daten aktualisiert und in einem Safety-Update Report basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt. Hinsichtlich der Ergebnisse der UE zwischen dem primären Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 und dem Safety-Update ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Es ergibt sich dadurch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da die Auswirkungen der Aktualisierung der UE eingehend untersucht wurden und sich keine relevanten Unterschiede zu den korrigierten Analysen ergaben.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

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 Patientenzahlen 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 : Ergänzende Unterlagen**

### **Inhaltsverzeichnis**

#### **Seite**

**Anhang 4-G 1: Zusätzliche Analysen zum primären Datenschnitt 25. Oktober 2021 ... 300**

**Anhang 4-G 2: Safety-Update basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021 1130**

**Anhang 4-G 1: Zusätzliche Analysen zum primären Datenschnitt 25. Oktober 2021**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 1.1  
 Observation time per endpoint in months  
 (full analysis set)

Final

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)	Total (N=1305)
Observation time: Time to Death[1]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 38.27 ( 13.37) Median 43.69 Q1, Q3 29.89, 47.54 Min, Max 0.56, 56.47	654 ( 0) 35.40 ( 14.56) 42.39 23.82, 46.42 0.07, 58.05	1305 ( 0) 36.83 ( 14.04) 43.23 27.10, 46.98 0.07, 58.05
Observation time: Time to Initiation of Subsequent Antineoplastic Therapy[2]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 34.05 ( 15.66) Median 42.74 Q1, Q3 19.15, 46.85 Min, Max 0.23, 56.47	654 ( 0) 24.67 ( 15.69) 20.02 10.87, 42.31 0.07, 55.75	1305 ( 0) 29.35 ( 16.36) 28.98 13.70, 44.97 0.07, 56.47
Observation time: Time to first symptomatic skeletal event[3]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 31.95 ( 15.81) Median 39.78 Q1, Q3 17.71, 44.38 Min, Max 0.03, 55.45	654 ( 0) 24.95 ( 15.10) 23.00 12.32, 41.39 0.03, 55.58	1305 ( 0) 28.45 ( 15.84) 27.83 14.13, 44.15 0.03, 55.58
Observations time: Symptomatic skeletal event Free Survival[3]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 33.52 ( 14.90) Median 41.26 Q1, Q3 21.94, 44.71 Min, Max 0.03, 55.45	654 ( 0) 27.95 ( 14.83) 28.02 15.18, 41.66 0.03, 55.58	1305 ( 0) 30.73 ( 15.12) 34.46 17.64, 44.15 0.03, 55.58
Observation time: Time to Pain Progression from baseline[4]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 19.14 ( 18.16) Median 13.37 Q1, Q3 1.38, 41.26 Min, Max 0.03, 54.99	654 ( 0) 15.18 ( 15.22) 10.51 2.40, 24.41 0.03, 52.43	1305 ( 0) 17.16 ( 16.86) 11.10 1.64, 30.49 0.03, 54.99
Observation time: Time to Pain Progression from nadir[4]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 18.56 ( 17.90) Median 12.12 Q1, Q3 1.38, 38.67 Min, Max 0.03, 54.99	654 ( 0) 14.83 ( 15.05) 9.74 1.97, 23.69 0.03, 52.43	1305 ( 0) 16.69 ( 16.63) 11.04 1.54, 28.78 0.03, 54.99
Observation time: Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline[3]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 19.52 ( 16.50) Median 13.37 Q1, Q3 5.52, 37.02 Min, Max 0.03, 54.99	654 ( 0) 14.75 ( 13.09) 9.21 5.52, 20.70 0.03, 52.43	1305 ( 0) 17.13 ( 15.07) 11.04 5.52, 26.71 0.03, 54.99
Observation time: Time to castration-resistant prostate cancer[3]	n (missing) 651 ( 0) Mean (SD) 29.12 ( 16.74) Median 32.92 Q1, Q3 13.14, 44.19 Min, Max 0.03, 56.24	654 ( 0) 18.50 ( 14.26) 13.75 8.25, 27.23 0.03, 55.58	1305 ( 0) 23.80 ( 16.42) 19.32 8.54, 41.46 0.03, 56.24

N=Number of participants; n=Number of participants with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum; LAD=Last assessment date; LVD=Last visit date  
 NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire/Functional assessment of cancer therapy; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form; WPS=Worst Pain Subscale  
 Observation times for time-to-event endpoints: (Event/Censor date minus randomization date) / 30.44; Observation times for questionnaires: (Last assessment date minus randomization date) / 30.44.

- [1] Participants without death are censored at min(last known alive date or cutoff date) or at Day 1 if there is no contact after randomization.
- [2] Participants without event are censored at max(last known alive date or death date) or at Day 1 if there is no follow-up available.
- [3] Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.
- [4] Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.
- [5] Participants without event are censored at min(LVD at which analgesic consumption question was collected or randomization date) or at Day 1 if there is no follow-up available or event is at/before randomization.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 1.1  
 Observation time per endpoint in months  
 (full analysis set)

Final

		Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)	Total (N=1305)
Observation time: Time to initiation of opioid use for >=7 consecutive days[5]	n (missing)	651 ( 0)	654 ( 0)	1305 ( 0)
	Mean (SD)	26.75 ( 18.68)	21.54 ( 16.45)	24.14 ( 17.79)
	Median	30.35	19.45	23.29
	Q1, Q3	8.02, 44.19	6.70, 38.60	7.36, 41.82
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58
Observation time: Time to worsening of disease-related physical symptoms[3]	n (missing)	651 ( 0)	654 ( 0)	1305 ( 0)
	Mean (SD)	18.57 ( 17.14)	14.72 ( 13.63)	16.64 ( 15.59)
	Median	11.04	10.63	10.97
	Q1, Q3	2.89, 35.87	2.92, 22.60	2.92, 25.49
	Min, Max	0.03, 52.83	0.03, 52.53	0.03, 52.83
Observation time: FPSI-17 Total Score	n (missing)	635 ( 16)	634 ( 20)	1269 ( 36)
	Mean (SD)	32.81 ( 15.06)	25.22 ( 14.60)	29.02 ( 15.31)
	Median	41.03	23.67	28.81
	Q1, Q3	19.19, 44.45	12.98, 40.47	16.00, 44.12
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58
Observation time: Disease Related Symptoms-Physical Subscale Score	n (missing)	635 ( 16)	636 ( 18)	1271 ( 34)
	Mean (SD)	32.82 ( 15.06)	25.21 ( 14.58)	29.01 ( 15.30)
	Median	41.03	23.65	28.75
	Q1, Q3	19.19, 44.48	13.06, 40.37	16.00, 44.12
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58
Observation time: Disease Related Symptoms-Emotional Subscale Score	n (missing)	635 ( 16)	636 ( 18)	1271 ( 34)
	Mean (SD)	32.82 ( 15.06)	25.20 ( 14.58)	29.01 ( 15.30)
	Median	41.03	23.65	28.75
	Q1, Q3	19.19, 44.48	13.06, 40.37	16.00, 44.12
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58
Observation time: Treatment Side Effects Subscale Score	n (missing)	635 ( 16)	634 ( 20)	1269 ( 36)
	Mean (SD)	32.81 ( 15.06)	25.22 ( 14.60)	29.02 ( 15.31)
	Median	41.03	23.67	28.81
	Q1, Q3	19.19, 44.45	12.98, 40.47	16.00, 44.12
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58
Observation time: Function/Well-Being Subscale Score	n (missing)	635 ( 16)	635 ( 19)	1270 ( 35)
	Mean (SD)	32.82 ( 15.06)	25.21 ( 14.59)	29.01 ( 15.31)
	Median	41.03	23.65	28.78
	Q1, Q3	19.19, 44.48	12.98, 40.47	16.00, 44.12
	Min, Max	0.03, 55.45	0.03, 55.58	0.03, 55.58

N=Number of participants; n=Number of participants with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum; LAD=Last assessment date; LVD=Last visit date  
 NCCN-FACT FPSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire/Functional assessment of cancer therapy; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form; WPS=Worst Pain Subscale  
 Observation times for time-to-event endpoints: (Event/Censor date minus randomization date) / 30.44; Observation times for questionnaires: (Last assessment date minus randomization date) / 30.44.

- [1] Participants without death are censored at min(last known alive date or cutoff date) or at Day 1 if there is no contact after randomization.
- [2] Participants without event are censored at max(last known alive date or death date) or at Day 1 if there is no follow-up available.
- [3] Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.
- [4] Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.
- [5] Participants without event are censored at min(LVD at which analgesic consumption question was collected or randomization date) or at Day 1 if there is no follow-up available or event is at/before randomization.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 1.2  
 Overview Completion Rates  
 (full analysis set)

Final

Endpoint	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		
	Number of participants expected to complete	n (%)	Number of participants expected to complete	n (%)	
BPI-SF questionnaire: worst pain subscale (WPS)	Baseline /Day 1	651	632 ( 97.1)	651	634 ( 97.4)
	VISIT 2 /Week 12	620	569 ( 91.8)	630	585 ( 92.9)
	VISIT 3 /Week 24	598	565 ( 94.5)	586	550 ( 93.9)
	VISIT 4 /Week 36	574	539 ( 93.9)	523	487 ( 93.1)
	VISIT 5 /Week 48	546	517 ( 94.7)	453	425 ( 93.8)
	VISIT 6 /Week 60	515	484 ( 94.0)	387	371 ( 95.9)
	VISIT 7 /Week 72	490	456 ( 93.1)	330	323 ( 97.9)
	VISIT 8 /Week 84	451	427 ( 94.7)	285	279 ( 97.9)
	VISIT 9 /Week 96	425	404 ( 95.1)	265	247 ( 93.2)
	VISIT 10 /Week 108	404	364 ( 90.1)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	190 ( 88.8)
	VISIT 12 /Week 132	374	334 ( 89.3)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	322 ( 90.2)	178	156 ( 87.6)
	VISIT 14 /Week 156	349	318 ( 91.1)	166	148 ( 89.2)
	VISIT 15 /Week 168	336	311 ( 92.6)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	295 ( 92.2)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	132 ( 94.3)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		219		374
	Active Follow-up VISIT 1		116		216
Active Follow-up VISIT 2		87		183	
Active Follow-up VISIT 3		69		157	
Active Follow-up VISIT 4		55		126	
Active Follow-up VISIT 5		12		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	
FPSI-17 Total Score	Baseline /Day 1	651	635 ( 97.5)	651	634 ( 97.4)
	VISIT 2 /Week 12	620	576 ( 92.9)	630	588 ( 93.3)
	VISIT 3 /Week 24	598	572 ( 95.7)	586	550 ( 93.9)
	VISIT 4 /Week 36	574	544 ( 94.8)	523	486 ( 92.9)
	VISIT 5 /Week 48	546	522 ( 95.6)	453	426 ( 94.0)
	VISIT 6 /Week 60	515	489 ( 95.0)	387	370 ( 95.6)
	VISIT 7 /Week 72	490	459 ( 93.7)	330	321 ( 97.3)
	VISIT 8 /Week 84	451	429 ( 95.1)	285	278 ( 97.5)
	VISIT 9 /Week 96	425	405 ( 95.3)	265	246 ( 92.8)
	VISIT 10 /Week 108	404	365 ( 90.3)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	189 ( 88.3)
	VISIT 12 /Week 132	374	335 ( 89.6)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	325 ( 91.0)	178	158 ( 88.8)
	VISIT 14 /Week 156	349	319 ( 91.4)	166	149 ( 89.8)
	VISIT 15 /Week 168	336	313 ( 93.2)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	295 ( 92.2)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	133 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		222		372
	Active Follow-up VISIT 1		117		217
Active Follow-up VISIT 2		88		182	
Active Follow-up VISIT 3		70		157	
Active Follow-up VISIT 4		56		127	
Active Follow-up VISIT 5		11		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing value; FPSI 17=functional assessment of cancer therapy prostate cancer symptom index 17 item questionnaire; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form  
 Participants are expected to complete if they are still alive and under treatment at the planned day of the respective visit (VISIT 2 /Week 12 = Day 85, VISIT 3 /Week 24 = Day 169, VISIT 4 /Week 36 = Day 253 ...).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 1.2  
 Overview Completion Rates  
 (full analysis set)

Final

Endpoint	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		
	Number of participants expected to complete	n (%)	Number of participants expected to complete	n (%)	
Disease Related Symptoms-Emotional Subscale Score	Baseline /Day 1	651	635 ( 97.5)	651	636 ( 97.7)
	VISIT 2 /Week 12	620	576 ( 92.9)	630	590 ( 93.7)
	VISIT 3 /Week 24	598	572 ( 95.7)	586	552 ( 94.2)
	VISIT 4 /Week 36	574	544 ( 94.8)	523	488 ( 93.3)
	VISIT 5 /Week 48	546	522 ( 95.6)	453	427 ( 94.3)
	VISIT 6 /Week 60	515	489 ( 95.0)	387	372 ( 96.1)
	VISIT 7 /Week 72	490	459 ( 93.7)	330	323 ( 97.9)
	VISIT 8 /Week 84	451	429 ( 95.1)	285	279 ( 97.9)
	VISIT 9 /Week 96	425	406 ( 95.5)	265	247 ( 93.2)
	VISIT 10 /Week 108	404	365 ( 90.3)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	189 ( 88.3)
	VISIT 12 /Week 132	374	335 ( 89.6)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	325 ( 91.0)	178	158 ( 88.8)
	VISIT 14 /Week 156	349	319 ( 91.4)	166	149 ( 89.8)
	VISIT 15 /Week 168	336	313 ( 93.2)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	296 ( 92.5)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	133 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		223		374
	Active Follow-up VISIT 1		117		217
Active Follow-up VISIT 2		88		183	
Active Follow-up VISIT 3		70		157	
Active Follow-up VISIT 4		56		127	
Active Follow-up VISIT 5		12		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	
Disease Related Symptoms-Physical Subscale Score	Baseline /Day 1	651	635 ( 97.5)	651	636 ( 97.7)
	VISIT 2 /Week 12	620	576 ( 92.9)	630	590 ( 93.7)
	VISIT 3 /Week 24	598	572 ( 95.7)	586	552 ( 94.2)
	VISIT 4 /Week 36	574	544 ( 94.8)	523	488 ( 93.3)
	VISIT 5 /Week 48	546	522 ( 95.6)	453	427 ( 94.3)
	VISIT 6 /Week 60	515	489 ( 95.0)	387	372 ( 96.1)
	VISIT 7 /Week 72	490	459 ( 93.7)	330	324 ( 98.2)
	VISIT 8 /Week 84	451	429 ( 95.1)	285	279 ( 97.9)
	VISIT 9 /Week 96	425	406 ( 95.5)	265	247 ( 93.2)
	VISIT 10 /Week 108	404	365 ( 90.3)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	190 ( 88.8)
	VISIT 12 /Week 132	374	335 ( 89.6)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	325 ( 91.0)	178	158 ( 88.8)
	VISIT 14 /Week 156	349	319 ( 91.4)	166	149 ( 89.8)
	VISIT 15 /Week 168	336	313 ( 93.2)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	296 ( 92.5)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	133 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		223		374
	Active Follow-up VISIT 1		117		217
Active Follow-up VISIT 2		88		183	
Active Follow-up VISIT 3		70		157	
Active Follow-up VISIT 4		56		127	
Active Follow-up VISIT 5		12		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing value; FPSI 17=functional assessment of cancer therapy prostate cancer symptom index 17 item questionnaire; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form  
 Participants are expected to complete if they are still alive and under treatment at the planned day of the respective visit (VISIT 2 /Week 12 = Day 85, VISIT 3 /Week 24 = Day 169, VISIT 4 /Week 36 = Day 253 ...).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 1.2  
 Overview Completion Rates  
 (full analysis set)

Final

Endpoint	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		
	Number of participants expected to complete	n (%)	Number of participants expected to complete	n (%)	
Function/Well-Being Subscale Score	Baseline /Day 1	651	635 ( 97.5)	651	635 ( 97.5)
	VISIT 2 /Week 12	620	576 ( 92.9)	630	589 ( 93.5)
	VISIT 3 /Week 24	598	572 ( 95.7)	586	551 ( 94.0)
	VISIT 4 /Week 36	574	544 ( 94.8)	523	487 ( 93.1)
	VISIT 5 /Week 48	546	522 ( 95.6)	453	427 ( 94.3)
	VISIT 6 /Week 60	515	489 ( 95.0)	387	371 ( 95.9)
	VISIT 7 /Week 72	490	459 ( 93.7)	330	323 ( 97.9)
	VISIT 8 /Week 84	451	429 ( 95.1)	285	278 ( 97.5)
	VISIT 9 /Week 96	425	405 ( 95.3)	265	246 ( 92.8)
	VISIT 10 /Week 108	404	365 ( 90.3)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	190 ( 88.8)
	VISIT 12 /Week 132	374	335 ( 89.6)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	325 ( 91.0)	178	158 ( 88.8)
	VISIT 14 /Week 156	349	319 ( 91.4)	166	149 ( 89.8)
	VISIT 15 /Week 168	336	313 ( 93.2)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	295 ( 92.2)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	133 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		223		373
	Active Follow-up VISIT 1		117		217
	Active Follow-up VISIT 2		88		182
	Active Follow-up VISIT 3		70		157
	Active Follow-up VISIT 4		56		127
Active Follow-up VISIT 5		12		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	
Treatment Side Effects Subscale Score	Baseline /Day 1	651	635 ( 97.5)	651	634 ( 97.4)
	VISIT 2 /Week 12	620	576 ( 92.9)	630	588 ( 93.3)
	VISIT 3 /Week 24	598	572 ( 95.7)	586	550 ( 93.9)
	VISIT 4 /Week 36	574	544 ( 94.8)	523	486 ( 92.9)
	VISIT 5 /Week 48	546	522 ( 95.6)	453	426 ( 94.0)
	VISIT 6 /Week 60	515	489 ( 95.0)	387	370 ( 95.6)
	VISIT 7 /Week 72	490	459 ( 93.7)	330	322 ( 97.6)
	VISIT 8 /Week 84	451	429 ( 95.1)	285	278 ( 97.5)
	VISIT 9 /Week 96	425	406 ( 95.5)	265	246 ( 92.8)
	VISIT 10 /Week 108	404	365 ( 90.3)	238	211 ( 88.7)
	VISIT 11 /Week 120	390	346 ( 88.7)	214	190 ( 88.8)
	VISIT 12 /Week 132	374	335 ( 89.6)	196	180 ( 91.8)
	VISIT 13 /Week 144	357	325 ( 91.0)	178	158 ( 88.8)
	VISIT 14 /Week 156	349	319 ( 91.4)	166	149 ( 89.8)
	VISIT 15 /Week 168	336	313 ( 93.2)	156	141 ( 90.4)
	VISIT 16 /Week 180	320	296 ( 92.5)	138	122 ( 88.4)
	VISIT 17 /Week 192	226	206 ( 91.2)	100	91 ( 91.0)
	VISIT 18 /Week 204	140	133 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
	VISIT 19 /Week 216	57	53 ( 93.0)	19	17 ( 89.5)
	VISIT 20 /Week 228	21	16 ( 76.2)	5	5 (100.0)
	VISIT 21 /Week 240	5	5 (100.0)	1	1 (100.0)
	End of Treatment		222		372
	Active Follow-up VISIT 1		117		217
	Active Follow-up VISIT 2		88		182
	Active Follow-up VISIT 3		70		157
	Active Follow-up VISIT 4		56		127
Active Follow-up VISIT 5		11		17	
Active Follow-up VISIT 6		3		4	

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing value; FPSI 17=functional assessment of cancer therapy prostate cancer symptom index 17 item questionnaire; BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form  
 Participants are expected to complete if they are still alive and under treatment at the planned day of the respective visit (VISIT 2 /Week 12 = Day 85, VISIT 3 /Week 24 = Day 169, VISIT 4 /Week 36 = Day 253 ...).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.1  
 Overall Survival  
 (full analysis set)

Final

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	229 ( 35.2)	304 ( 46.5)
Number of censored subjects, n (%)	422 ( 64.8)	350 ( 53.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	48.9 (44.4, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.675 ( 0.568, 0.801)	
p-value [4]	<.0001	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.689 ( 0.580, 0.818)	
p-value [4]	<.0001	
Stratified Analysis [5]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.678 ( 0.571, 0.806)	
p-value [4]	<.0001	
Stratified Analysis [6]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.678 ( 0.571, 0.805)	
p-value [4]	<.0001	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; eCRF=Electronic case report form; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at last known alive date or cutoff date, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no contact after randomization.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 [5] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from eCRF). [6] Stratified by central imaging review Extent of Disease and ALP (IxRS).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.1.1  
 Overall Survival - Subgroup analysis  
 (full analysis set)

Final

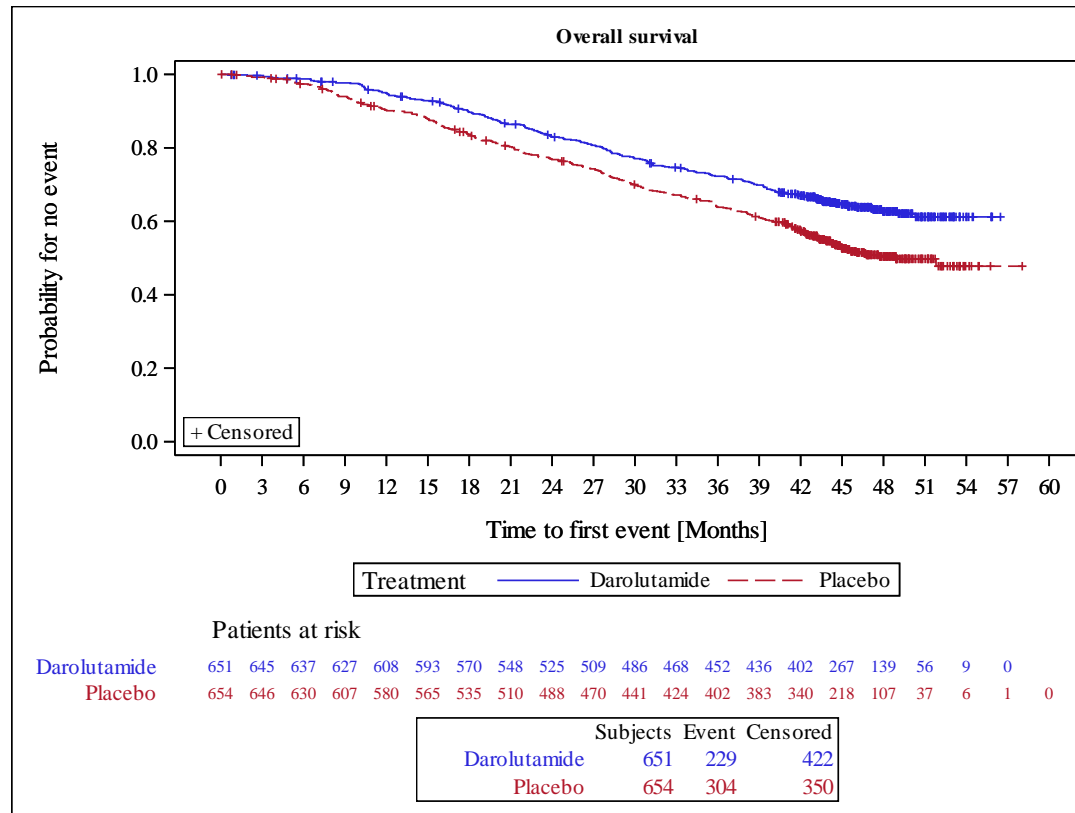
Subgroup Level	Darolutamide (N=651)			Placebo (N=654)			Unstratified Analysis	
	n/N[s] (%)	Median (95% CI)[1]	NE (%)	n/N[s] (%)	Median (95% CI)[1]	NE (%)	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value [3] Interaction p-Value[4]
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>								
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	5/ 23 (21.7)	NE ( NE, NE)	NE	5/ 16 (31.3)	NE (35.4, NE)	NE	0.651 ( 0.188, 2.249)	0.4940
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	171/ 517 (33.1)	NE ( NE, NE)	NE	237/ 520 (45.6)	NE (45.0, NE)	NE	0.668 ( 0.548, 0.813)	<.0001
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	53/ 111 (47.7)	49.0 (39.6, NE)	NE	62/ 118 (52.5)	42.0 (33.3, NE)	NE	0.792 ( 0.549, 1.143)	0.2119
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>								
ALP < ULN	62/ 290 (21.4)	NE ( NE, NE)	NE	93/ 291 (32.0)	NE ( NE, NE)	NE	0.636 ( 0.461, 0.877)	0.0053
ALP >= ULN	167/ 361 (46.3)	NE (43.5, NE)	NE	211/ 363 (58.1)	38.1 (33.7, 42.3)	NE	0.692 ( 0.564, 0.847)	0.0003
<b>Age (years)</b>								
<65	80/ 243 (32.9)	NE ( NE, NE)	NE	117/ 234 (50.0)	43.9 (40.1, NE)	NE	0.592 ( 0.446, 0.787)	0.0003
65-74	107/ 303 (35.3)	NE ( NE, NE)	NE	124/ 306 (40.5)	NE (51.8, NE)	NE	0.821 ( 0.634, 1.064)	0.1348
>=75	42/ 105 (40.0)	NE (45.4, NE)	NE	63/ 114 (55.3)	42.0 (33.8, 48.9)	NE	0.609 ( 0.412, 0.900)	0.0120
<b>Race</b>								
White	131/ 345 (38.0)	NE ( NE, NE)	NE	173/ 333 (52.0)	43.3 (39.4, NE)	NE	0.633 ( 0.504, 0.794)	<.0001
Asian	74/ 230 (32.2)	NE ( NE, NE)	NE	93/ 245 (38.0)	NE (51.8, NE)	NE	0.838 ( 0.617, 1.137)	0.2548
Black or African American	8/ 26 (30.8)	NE (47.2, NE)	NE	16/ 28 (57.1)	38.7 (29.2, NE)	NE	0.460 ( 0.196, 1.077)	0.0667
Other or not reported	16/ 50 (32.0)	NE ( NE, NE)	NE	22/ 48 (45.8)	45.7 (41.6, NE)	NE	0.579 ( 0.303, 1.107)	0.0941
<b>Geographical region</b>								
North America	42/ 125 (33.6)	NE ( NE, NE)	NE	56/ 119 (47.1)	43.9 (38.7, NE)	NE	0.611 ( 0.409, 0.913)	0.0152
Asia Pacific	74/ 229 (32.3)	NE ( NE, NE)	NE	92/ 244 (37.7)	NE (51.8, NE)	NE	0.849 ( 0.625, 1.153)	0.2951
Rest of the World	113/ 297 (38.0)	NE ( NE, NE)	NE	156/ 291 (53.6)	43.2 (38.1, 46.7)	NE	0.612 ( 0.480, 0.780)	<.0001
<b>PSA at Baseline</b>								
PSA < median	110/ 315 (34.9)	NE ( NE, NE)	NE	142/ 337 (42.1)	NE (45.7, NE)	NE	0.765 ( 0.596, 0.981)	0.0340
PSA >= median	119/ 336 (35.4)	NE ( NE, NE)	NE	162/ 316 (51.3)	44.3 (40.6, NE)	NE	0.618 ( 0.488, 0.783)	<.0001
<b>ECOG at Baseline</b>								
0	150/ 466 (32.2)	NE ( NE, NE)	NE	188/ 462 (40.7)	NE (48.9, NE)	NE	0.753 ( 0.608, 0.934)	0.0095
1	79/ 185 (42.7)	NE (45.4, NE)	NE	115/ 190 (60.5)	35.8 (28.1, 42.5)	NE	0.575 ( 0.432, 0.766)	0.0001
<b>Gleason score</b>								
<8	33/ 122 (27.0)	NE ( NE, NE)	NE	44/ 118 (37.3)	NE (46.7, NE)	NE	0.653 ( 0.416, 1.025)	0.0620
>=8	187/ 505 (37.0)	NE ( NE, NE)	NE	248/ 516 (48.1)	46.0 (43.2, NE)	NE	0.708 ( 0.586, 0.856)	0.0003
<b>Metastases at initial diagnosis</b>								
Yes	206/ 558 (36.9)	NE ( NE, NE)	NE	271/ 566 (47.9)	46.7 (43.7, NE)	NE	0.707 ( 0.590, 0.848)	0.0002
No	22/ 86 (25.6)	NE ( NE, NE)	NE	30/ 82 (36.6)	NE (45.7, NE)	NE	0.605 ( 0.348, 1.052)	0.0719
<b>High volume disease</b>								
Yes	203/ 497 (40.8)	NE (50.3, NE)	NE	268/ 508 (52.8)	42.4 (39.7, 46.0)	NE	0.685 ( 0.571, 0.822)	<.0001
No	26/ 154 (16.9)	NE ( NE, NE)	NE	36/ 146 (24.7)	NE ( NE, NE)	NE	0.682 ( 0.412, 1.130)	0.1352
<b>High risk disease</b>								
Yes	185/ 452 (40.9)	NE ( NE, NE)	NE	239/ 460 (52.0)	43.2 (40.0, 48.9)	NE	0.707 ( 0.583, 0.857)	0.0004
No	44/ 199 (22.1)	NE ( NE, NE)	NE	65/ 194 (33.5)	NE ( NE, NE)	NE	0.617 ( 0.421, 0.904)	0.0124

N=Number of participants; N[s]=Number of participants in subgroup; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; eCRF=Electronic case report form; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 ALP=Alkaline phosphatase; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group  
 Participants without event are censored at last known alive date or cutoff date, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no contact after randomization.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [3] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 [4] P-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last known alive date or cutoff date, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no contact after randomization.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.2

Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy  
(full analysis set)

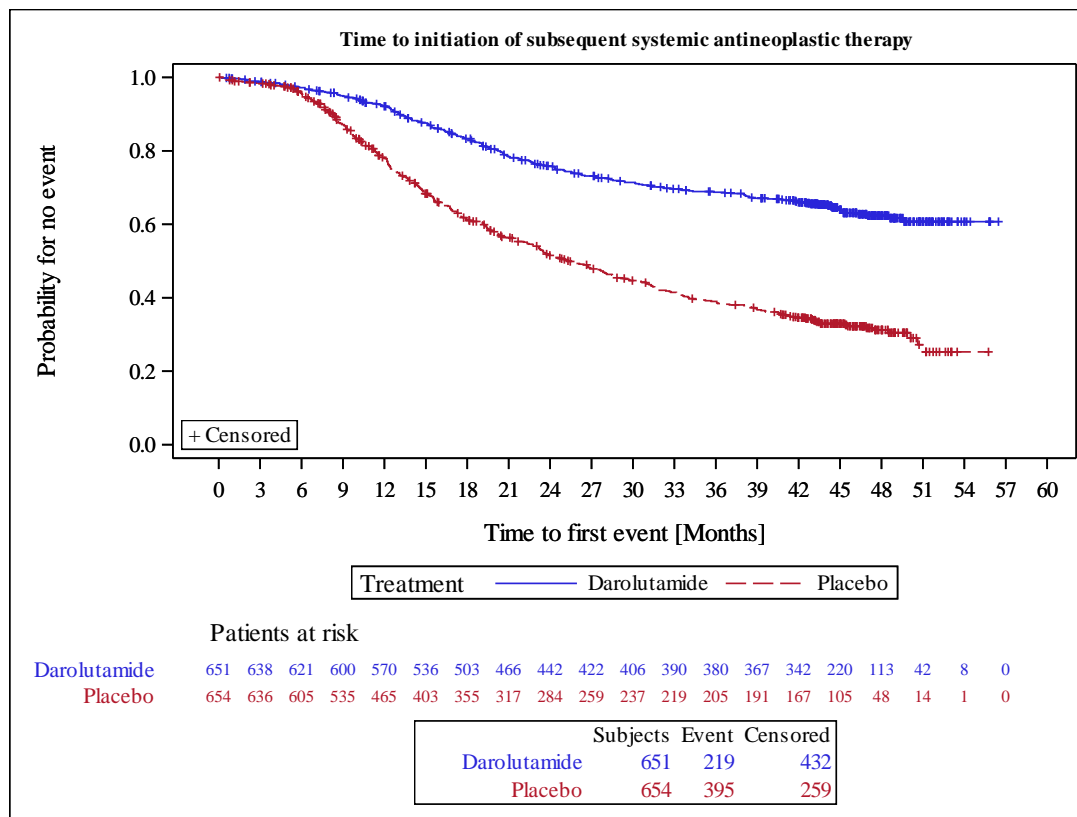
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	219 ( 33.6)	395 ( 60.4)
Number of censored subjects, n (%)	432 ( 66.4)	259 ( 39.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	25.3 (23.1, 28.8)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.388 ( 0.328, 0.458)	
p-value [4]	<.0001	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
Participants without event are censored at last known alive date or death date, whichever comes later or at Day 1 if there is no follow-up available.  
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
[3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.2.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last known alive date or death date, whichever comes later or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.3  
 Symptomatic skeletal event free survival  
 (full analysis set)

Final

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	257 ( 39.5)	329 ( 50.3)
Number of censored subjects, n (%)	394 ( 60.5)	325 ( 49.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	51.2 (47.2, NE)	39.7 (36.0, 42.3)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.609 ( 0.516, 0.718)	
p-value [4]	<.0001	

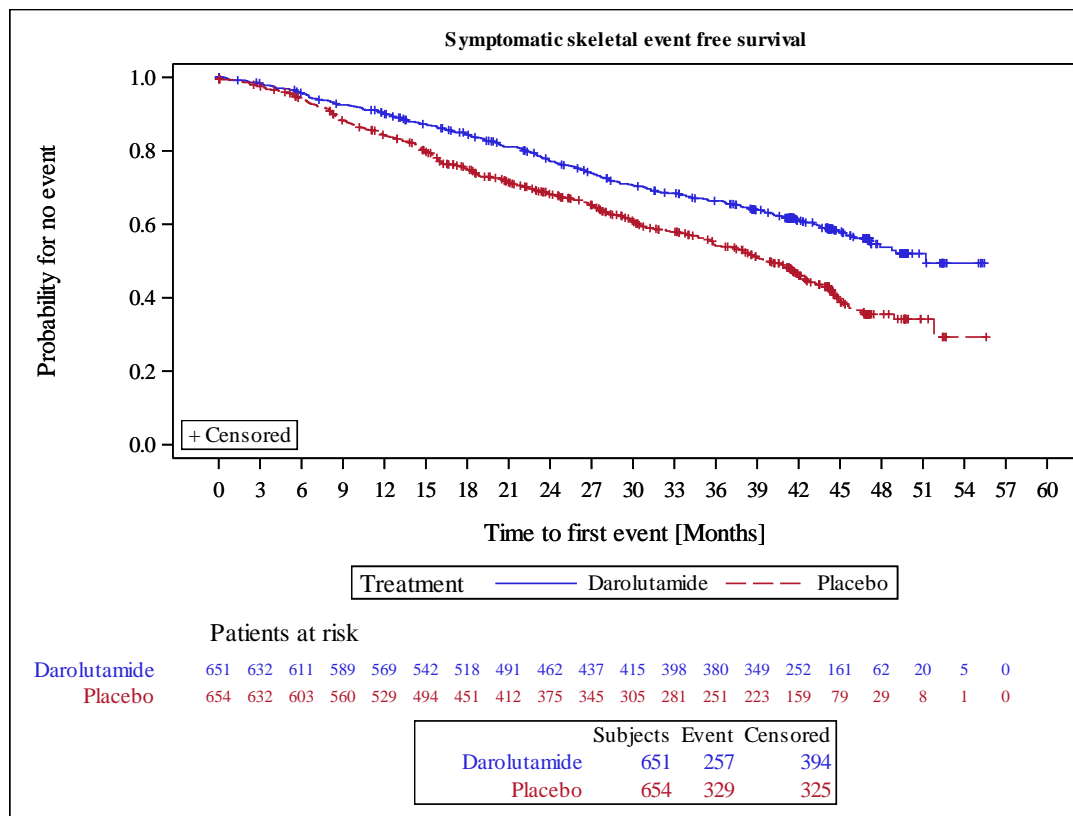
N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.3.1  
 Kaplan-Meier Plot of Symptomatic skeletal event free survival  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.4  
 Time to first symptomatic skeletal event  
 (full analysis set)

Final

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	95 ( 14.6)	108 ( 16.5)
Number of censored subjects, n (%)	556 ( 85.4)	546 ( 83.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.712 ( 0.539, 0.940)	
p-value [4]	0.0162	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 2.1.4.1

Time to first symptomatic skeletal event - Subgroup analysis

(full analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide (N=651)			Placebo (N=654)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value [4]
	n/N[s] (%)	Median	(95% CI) [1]	n/N[s] (%)	Median	(95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
Extent of Disease (eCRF)									0.8067
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE, NE)		1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE, NE)		NE ( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	76/ 517 ( 14.7)	NE ( NE, NE)		89/ 520 ( 17.1)	NE ( NE, NE)		0.715 ( 0.526, 0.973)	0.0320	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	19/ 111 ( 17.1)	NE ( NE, NE)		18/ 118 ( 15.3)	NE ( NE, NE)		0.940 ( 0.493, 1.794)	0.8518	
ALP Stratification Factor (eCRF)									0.8860
ALP < ULM	26/ 290 ( 9.0)	NE ( NE, NE)		30/ 291 ( 10.3)	NE ( NE, NE)		0.714 ( 0.421, 1.210)	0.2082	
ALP >= ULM	69/ 361 ( 19.1)	NE ( NE, NE)		78/ 363 ( 21.5)	NE ( NE, NE)		0.724 ( 0.522, 1.003)	0.0510	
Age (years)									0.1813
<65	30/ 243 ( 12.3)	NE ( NE, NE)		45/ 234 ( 19.2)	NE ( NE, NE)		0.532 ( 0.335, 0.846)	0.0067	
65-74	50/ 303 ( 16.5)	NE ( NE, NE)		49/ 306 ( 16.0)	NE ( NE, NE)		0.876 ( 0.589, 1.301)	0.5127	
>=75	15/ 105 ( 14.3)	NE (51.2, NE)		14/ 114 ( 12.3)	NE ( NE, NE)		0.876 ( 0.420, 1.827)	0.7244	
Race									0.5240
White	55/ 345 ( 15.9)	NE ( NE, NE)		66/ 333 ( 19.8)	NE ( NE, NE)		0.648 ( 0.452, 0.928)	0.0171	
Asian	26/ 230 ( 11.3)	NE ( NE, NE)		25/ 245 ( 10.2)	NE ( NE, NE)		0.955 ( 0.550, 1.658)	0.8704	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	48.8 (45.2, NE)		3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE, NE)		0.631 ( 0.105, 3.784)	0.6112	
Other or not reported	10/ 50 ( 20.0)	NE ( NE, NE)		14/ 48 ( 29.2)	NE (29.5, NE)		0.589 ( 0.261, 1.329)	0.1973	
Geographical region									0.5168
North America	18/ 125 ( 14.4)	NE ( NE, NE)		19/ 119 ( 16.0)	NE ( NE, NE)		0.674 ( 0.348, 1.305)	0.2392	
Asia Pacific	26/ 229 ( 11.4)	NE ( NE, NE)		26/ 244 ( 10.7)	NE ( NE, NE)		0.922 ( 0.534, 1.591)	0.7700	
Rest of the World	51/ 297 ( 17.2)	NE ( NE, NE)		63/ 291 ( 21.6)	NE ( NE, NE)		0.640 ( 0.442, 0.926)	0.0171	
PSA at Baseline									0.2897
PSA < median	39/ 315 ( 12.4)	NE ( NE, NE)		56/ 337 ( 16.6)	NE ( NE, NE)		0.625 ( 0.415, 0.942)	0.0235	
PSA >= median	56/ 336 ( 16.7)	NE ( NE, NE)		52/ 316 ( 16.5)	NE ( NE, NE)		0.824 ( 0.564, 1.205)	0.3175	
ECOG at Baseline									0.3578
0	62/ 466 ( 13.3)	NE ( NE, NE)		66/ 462 ( 14.3)	NE ( NE, NE)		0.783 ( 0.553, 1.110)	0.1684	
1	33/ 185 ( 17.8)	NE ( NE, NE)		42/ 190 ( 22.1)	NE ( NE, NE)		0.635 ( 0.401, 1.003)	0.0497	
Gleason score									0.5436
<8	13/ 122 ( 10.7)	NE (51.2, NE)		17/ 118 ( 14.4)	NE ( NE, NE)		0.620 ( 0.301, 1.279)	0.1917	
>=8	79/ 505 ( 15.6)	NE ( NE, NE)		83/ 516 ( 16.1)	NE ( NE, NE)		0.809 ( 0.594, 1.103)	0.1787	
Metastases at initial diagnosis									0.3004
Yes	86/ 558 ( 15.4)	NE ( NE, NE)		95/ 566 ( 16.8)	NE ( NE, NE)		0.770 ( 0.574, 1.032)	0.0792	
No	7/ 86 ( 8.1)	NE ( NE, NE)		12/ 82 ( 14.6)	NE ( NE, NE)		0.439 ( 0.172, 1.116)	0.0754	
High volume disease									0.6158
Yes	82/ 497 ( 16.5)	NE ( NE, NE)		96/ 508 ( 18.9)	NE ( NE, NE)		0.714 ( 0.531, 0.960)	0.0249	
No	13/ 154 ( 8.4)	NE ( NE, NE)		12/ 146 ( 8.2)	NE ( NE, NE)		0.887 ( 0.404, 1.949)	0.7656	
High risk disease									0.1038
Yes	78/ 452 ( 17.3)	NE ( NE, NE)		79/ 460 ( 17.2)	NE ( NE, NE)		0.838 ( 0.612, 1.147)	0.2695	
No	17/ 199 ( 8.5)	NE (51.2, NE)		29/ 194 ( 14.9)	NE ( NE, NE)		0.460 ( 0.252, 0.839)	0.0095	

N=Number of participants; N[s]=Number of participants in subgroup; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULM=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [3] 2-sided p-value from the log-rank test.

[4] P-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

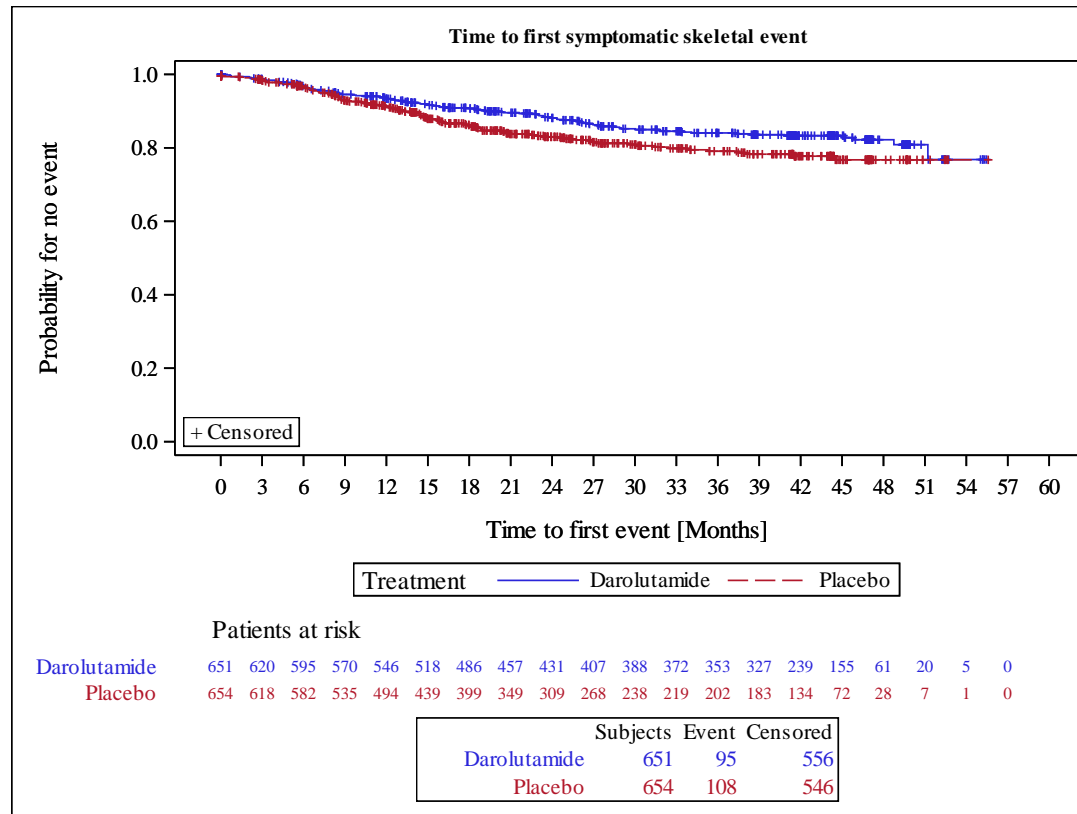
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to first symptomatic skeletal event  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.5  
 Time to first symptomatic skeletal event: External beam radiation therapy  
 (full analysis set)

Final

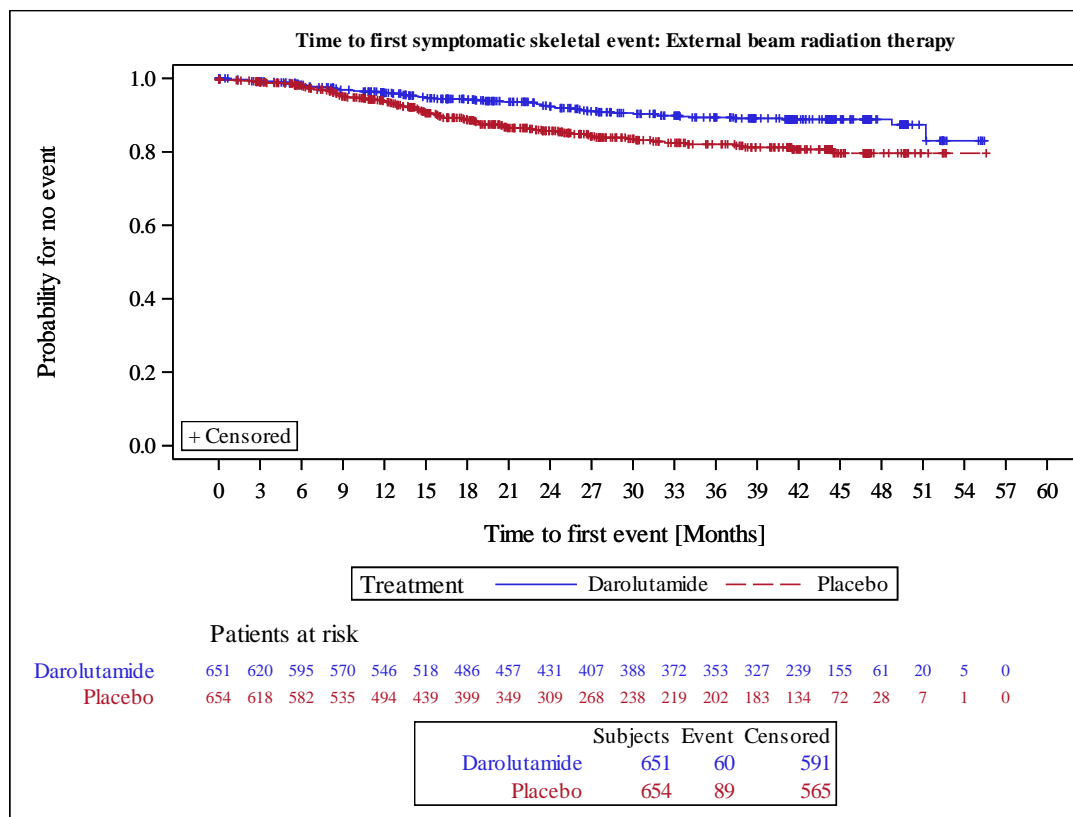
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	60 ( 9.2)	89 ( 13.6)
Number of censored subjects, n (%)	591 ( 90.8)	565 ( 86.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.535 ( 0.385, 0.745)	
p-value [4]	0.0002	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.5.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to first symptomatic skeletal event: External beam radiation therapy  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.6

Time to first symptomatic skeletal event: Symptomatic pathologic bone fracture  
(full analysis set)

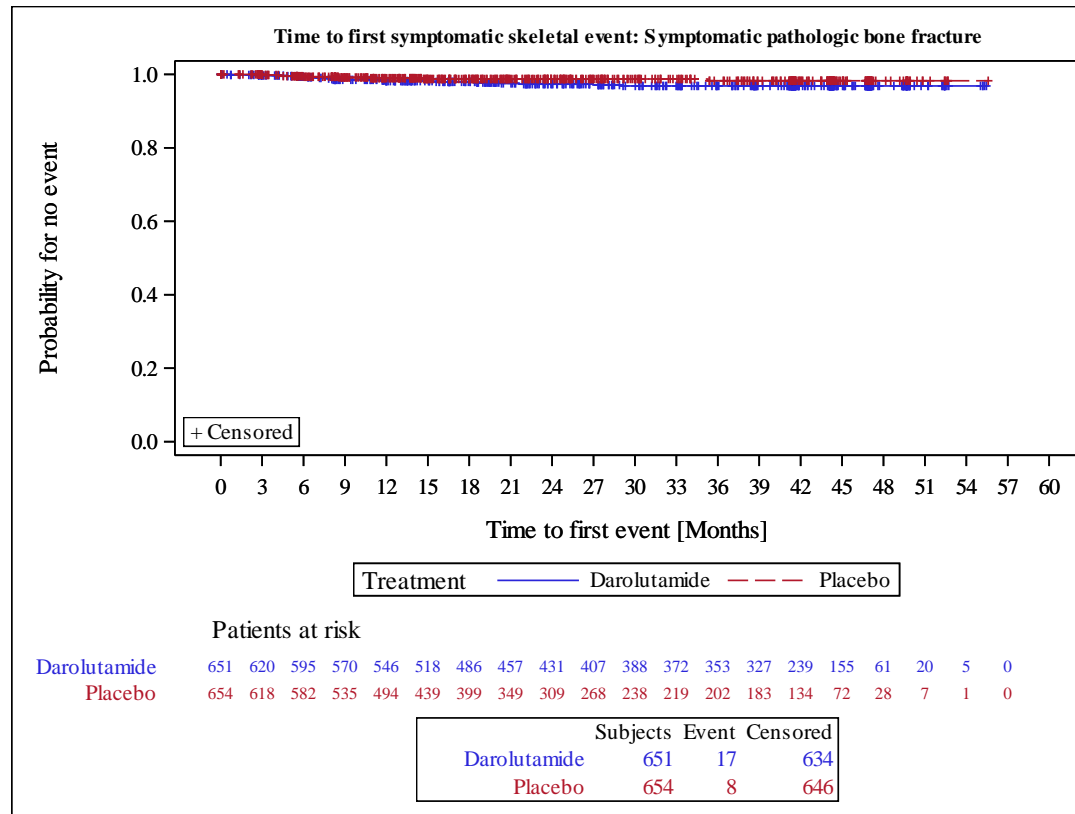
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	8 ( 1.2)
Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.4)	646 ( 98.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.861 ( 0.801, 4.325)	
p-value [4]	0.1424	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.6.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to first symptomatic skeletal event: Symptomatic pathologic bone fracture  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.7  
 Time to first symptomatic skeletal event: Spinal cord compression  
 (full analysis set)

Final

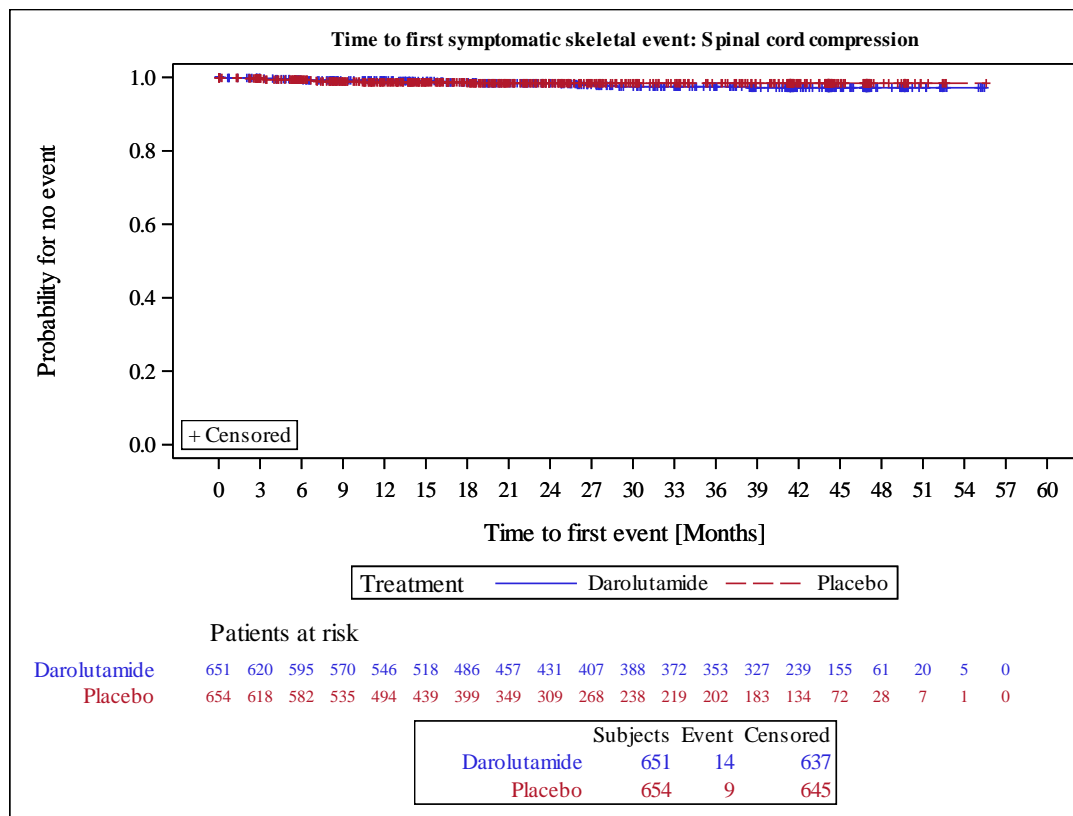
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.2)	9 ( 1.4)
Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.8)	645 ( 98.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.337 ( 0.576, 3.101)	
p-value [4]	0.4971	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.7.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to first symptomatic skeletal event: Spinal cord compression  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.8

Time to first symptomatic skeletal event: Tumor-related orthopedic surgical intervention (full analysis set)

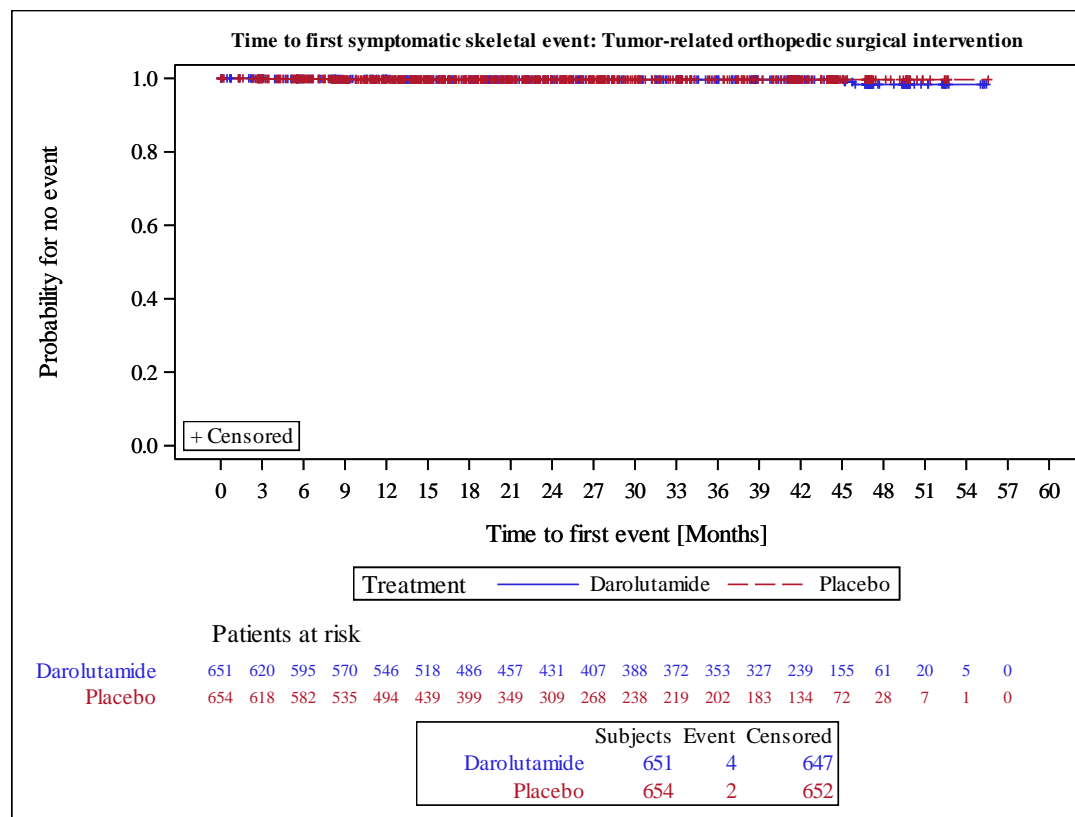
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 0.6)	2 ( 0.3)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.4)	652 ( 99.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.460 ( 0.259, 8.219)	
p-value [4]	0.6663	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.8.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to first symptomatic skeletal event: Tumor-related orthopedic surgical intervention  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.9

Time to Pain Progression based on change from baseline

(full analysis set)

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	210 ( 32.3)	234 ( 35.8)
Number of censored subjects, n (%)	441 ( 67.7)	420 ( 64.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE (41.4, NE)	32.2 (25.1, 43.9)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.791 ( 0.655, 0.954)	
p-value [4]	0.0138	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.9.1

Time to Pain Progression based on change from baseline - Subgroup analysis

(full analysis set)

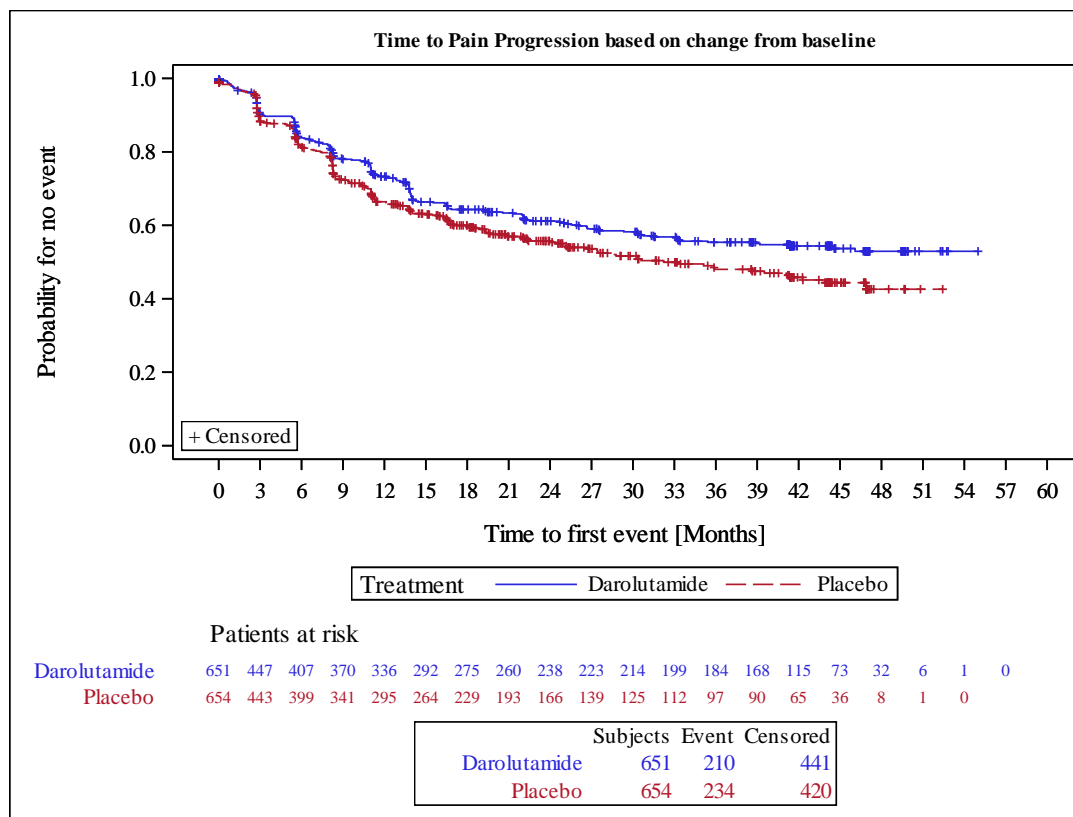
Subgroup Level	Darolutamide (N=651)			Placebo (N=654)			Unstratified Analysis		
	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	NE (95% CI) [1]	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	NE (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	Interaction p-Value [4]
Extent of Disease (eCRF)									0.7632
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	9/ 23 (39.1)	NE (13.8, NE)		8/ 16 (50.0)	27.4 (8.2, NE)		0.588 (0.217, 1.595)	0.2922	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	167/ 517 (32.3)	NE (41.4, NE)		182/ 520 (35.0)	39.5 (24.0, NE)		0.835 (0.677, 1.031)	0.0932	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	34/ 111 (30.6)	NE (26.7, NE)		44/ 118 (37.3)	26.8 (18.0, 46.9)		0.677 (0.432, 1.062)	0.0868	
ALP Stratification Factor (eCRF)									0.2261
ALP < ULM	108/ 290 (37.2)	NE (33.4, NE)		109/ 291 (37.5)	42.3 (27.5, NE)		0.891 (0.682, 1.163)	0.3955	
ALP >= ULM	102/ 361 (28.3)	NE (27.5, NE)		125/ 363 (34.4)	22.4 (16.6, 39.5)		0.714 (0.549, 0.930)	0.0118	
Age (years)									0.4784
<65	77/ 243 (31.7)	NE (30.3, NE)		91/ 234 (38.9)	24.0 (16.5, 46.9)		0.715 (0.528, 0.970)	0.0300	
65-74	98/ 303 (32.3)	NE (33.1, NE)		113/ 306 (36.9)	30.6 (22.0, NE)		0.804 (0.612, 1.055)	0.1133	
>=75	35/ 105 (33.3)	NE (22.1, NE)		30/ 114 (26.3)	NE (35.1, NE)		1.031 (0.632, 1.681)	0.9016	
Race									0.1155
White	109/ 345 (31.6)	NE (35.4, NE)		132/ 333 (39.6)	22.4 (15.0, 35.1)		0.637 (0.493, 0.822)	0.0005	
Asian	72/ 230 (31.3)	NE (38.9, NE)		73/ 245 (29.8)	NE (41.1, NE)		1.031 (0.744, 1.429)	0.8543	
Black or African American	10/ 26 (38.5)	14.0 (5.6, NE)		9/ 28 (32.1)	19.8 (9.4, NE)		1.019 (0.403, 2.575)	0.9688	
Other or not reported	19/ 50 (38.0)	21.9 (13.8, NE)		20/ 48 (41.7)	19.3 (11.3, NE)		0.867 (0.461, 1.630)	0.6564	
Geographical region									0.1749
North America	31/ 125 (24.8)	NE (44.4, NE)		36/ 119 (30.3)	27.4 (16.7, NE)		0.668 (0.411, 1.084)	0.0997	
Asia Pacific	72/ 229 (31.4)	NE (38.9, NE)		74/ 244 (30.3)	NE (41.1, NE)		1.011 (0.730, 1.400)	0.9466	
Rest of the World	107/ 297 (36.0)	39.2 (26.7, NE)		124/ 291 (42.6)	19.3 (13.8, 30.4)		0.694 (0.536, 0.900)	0.0055	
PSA at Baseline									0.2322
PSA < median	113/ 315 (35.9)	NE (26.7, NE)		117/ 337 (34.7)	35.1 (22.1, NE)		0.912 (0.704, 1.181)	0.4831	
PSA >= median	97/ 336 (28.9)	NE (38.9, NE)		116/ 316 (36.7)	33.3 (20.9, 43.9)		0.692 (0.528, 0.908)	0.0074	
ECOG at Baseline									0.1807
0	158/ 466 (33.9)	NE (35.4, NE)		173/ 462 (37.4)	35.1 (26.8, NE)		0.844 (0.680, 1.048)	0.1246	
1	52/ 185 (28.1)	NE (27.6, NE)		61/ 190 (32.1)	15.9 (11.1, NE)		0.653 (0.450, 0.947)	0.0234	
Gleason score									0.4405
<8	35/ 122 (28.7)	NE (NE, NE)		44/ 118 (37.3)	39.5 (19.3, NE)		0.678 (0.434, 1.058)	0.0846	
>=8	167/ 505 (33.1)	NE (31.5, NE)		182/ 516 (35.3)	33.3 (24.4, NE)		0.840 (0.680, 1.037)	0.1044	
Metastases at initial diagnosis									0.5844
Yes	179/ 558 (32.1)	NE (33.4, NE)		198/ 566 (35.0)	33.3 (25.1, 43.9)		0.812 (0.663, 0.995)	0.0437	
No	27/ 86 (31.4)	NE (33.2, NE)		33/ 82 (40.2)	46.9 (16.3, NE)		0.698 (0.419, 1.163)	0.1643	
High volume disease									0.5984
Yes	156/ 497 (31.4)	NE (31.5, NE)		181/ 508 (35.6)	27.5 (20.8, 46.9)		0.775 (0.625, 0.961)	0.0196	
No	54/ 154 (35.1)	NE (39.2, NE)		53/ 146 (36.3)	41.4 (30.6, NE)		0.876 (0.599, 1.282)	0.4967	
High risk disease									0.6493
Yes	148/ 452 (32.7)	NE (27.5, NE)		163/ 460 (35.4)	30.4 (20.9, NE)		0.828 (0.662, 1.035)	0.0964	
No	62/ 199 (31.2)	NE (44.4, NE)		71/ 194 (36.6)	39.5 (27.4, NE)		0.733 (0.520, 1.032)	0.0737	

N=Number of participants; N[s]=Number of participants in subgroup; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULM=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [3] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 [4] P-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Pain Progression based on change from baseline  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.10  
 Time to Pain Progression based on change from nadir  
 (full analysis set)

Final

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	222 ( 34.1)	248 ( 37.9)
Number of censored subjects, n (%)	429 ( 65.9)	406 ( 62.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE (30.5, NE)	27.5 (22.0, 36.1)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.792 ( 0.660, 0.950)	
p-value [4]	0.0116	

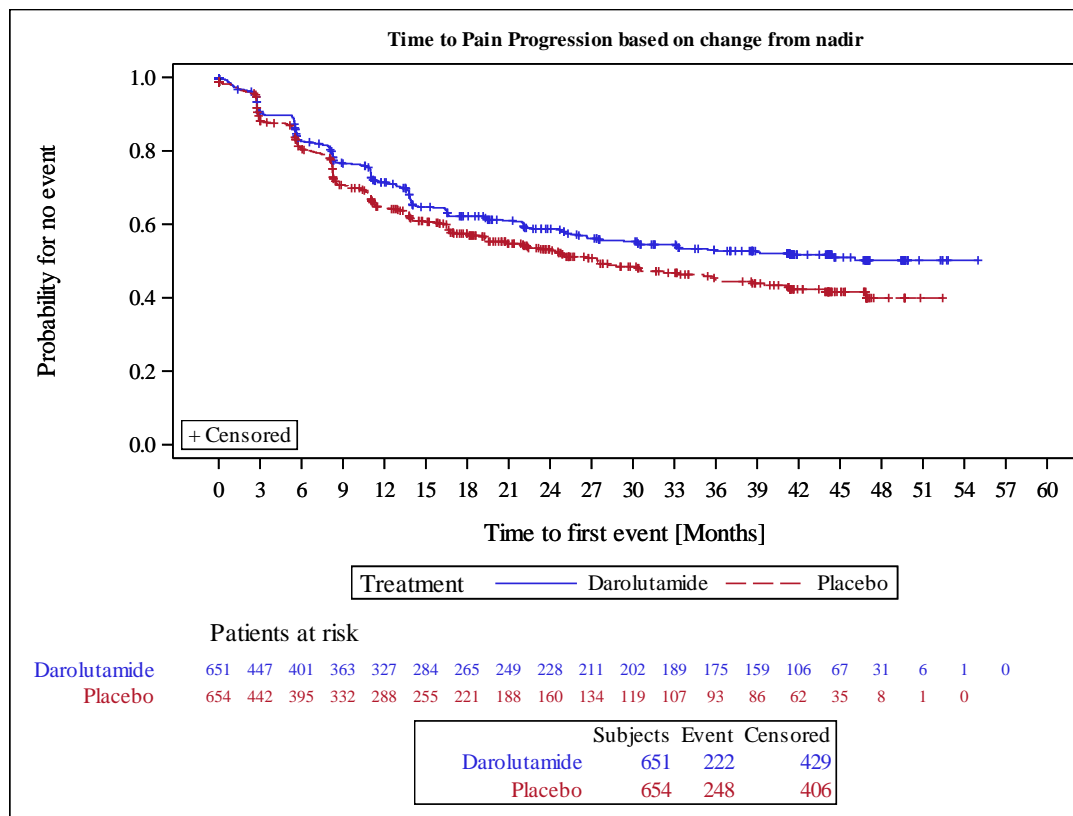
N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.10.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Pain Progression based on change from nadir  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.11

Time to Pain Progression based on change from baseline: Increase of 2 or more points in WPS score  
(full analysis set)

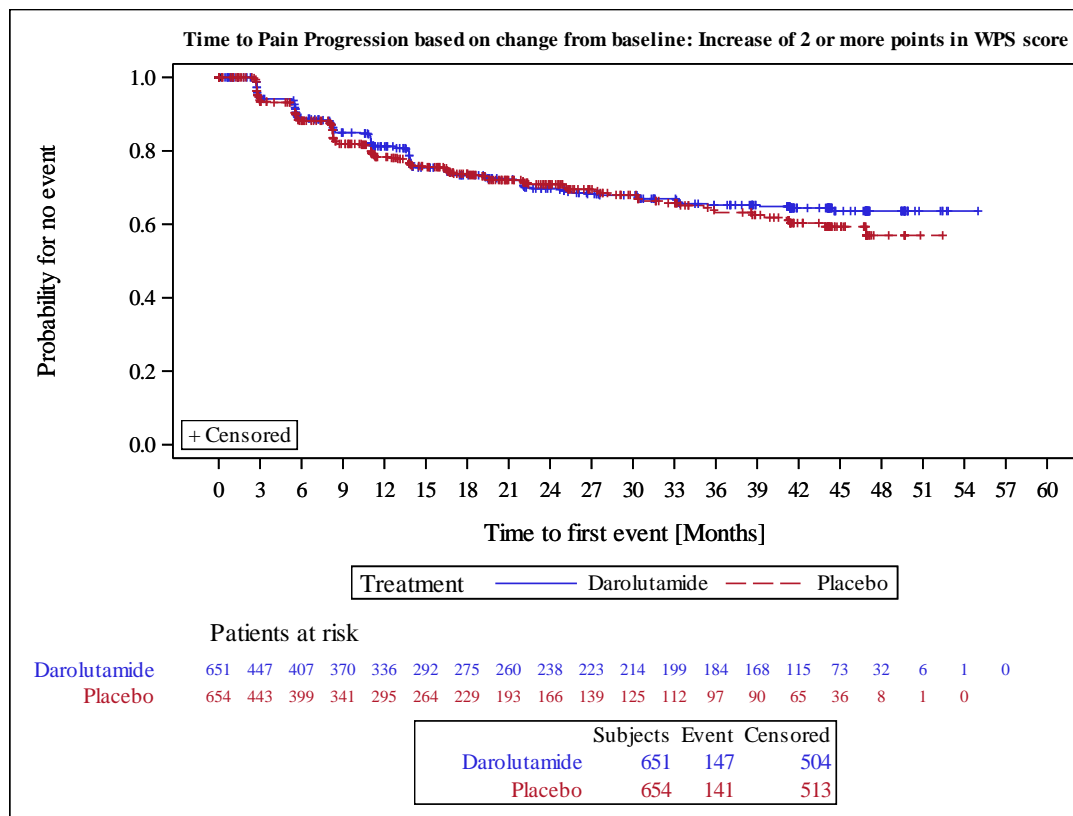
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	147 ( 22.6)	141 ( 21.6)
Number of censored subjects, n (%)	504 ( 77.4)	513 ( 78.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (46.9, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.912 ( 0.723, 1.151)	
p-value [4]	0.4376	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
[3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.11.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Pain Progression based on change from baseline: Increase of 2 or more points in WPS score  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.12

Time to Pain Progression based on change from baseline: Initiation of short- or long-acting opioid use (full analysis set)

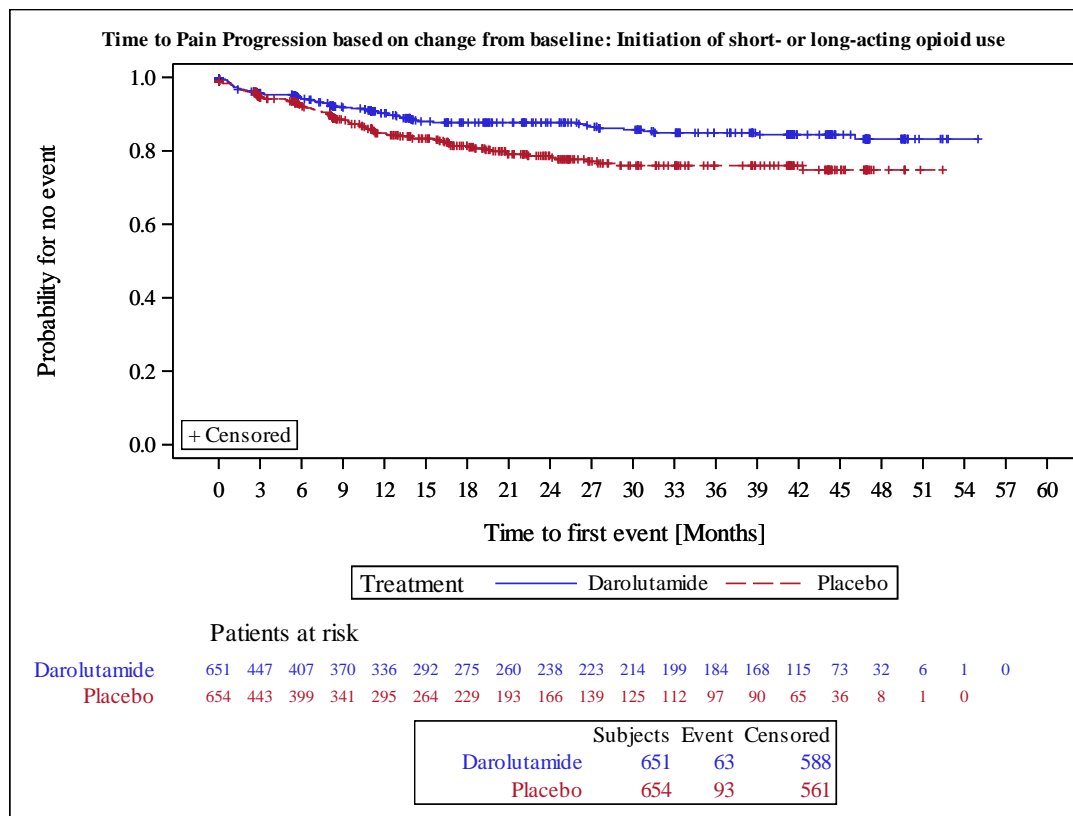
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	63 ( 9.7)	93 ( 14.2)
Number of censored subjects, n (%)	588 ( 90.3)	561 ( 85.8)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.605 ( 0.438, 0.834)	
p-value [4]	0.0020	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.12.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Pain Progression based on change from baseline: Initiation of short- or long-acting opioid use  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or event date of other single item, whichever comes earlier or at Day 1 if there is no follow-up available or opioids are taken for any reason within 4 weeks before or on randomization. Participants with event but previous other single item events are censored at date of first other single item event.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.13

Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline

(full analysis set)

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	377 ( 57.9)	379 ( 58.0)
Number of censored subjects, n (%)	274 ( 42.1)	275 ( 42.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	16.6 (13.8, 22.1)	13.6 (11.0, 16.6)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.847 ( 0.733, 0.977)	
p-value [4]	0.0219	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).

[3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.13.1

Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline - Subgroup analysis

(full analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value [4]
	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
Extent of Disease (eCRF)							0.1293
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	16/ 23 (69.6)	5.6 (5.3, 39.2)	6/ 16 (37.5)	NE (8.0, NE)	1.999 (0.777, 5.141)	0.1392	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	300/ 517 (58.0)	16.5 (13.6, 22.1)	304/ 520 (58.5)	13.8 (11.1, 16.6)	0.865 (0.737, 1.016)	0.0757	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	61/ 111 (55.0)	22.1 (14.0, 35.4)	69/ 118 (58.5)	8.4 (8.2, 17.6)	0.710 (0.502, 1.004)	0.0503	
ALP Stratification Factor (eCRF)							0.3855
ALP < ULN	165/ 290 (56.9)	19.3 (13.6, 33.1)	178/ 291 (61.2)	12.5 (10.8, 17.6)	0.803 (0.649, 0.994)	0.0421	
ALP >= ULN	212/ 361 (58.7)	16.0 (13.1, 21.4)	201/ 363 (55.4)	13.8 (11.0, 16.6)	0.899 (0.740, 1.091)	0.2786	
Age (years)							0.6404
<65	135/ 243 (55.6)	19.4 (13.8, 33.2)	124/ 234 (53.0)	16.5 (11.0, 24.6)	0.930 (0.728, 1.188)	0.5576	
65-74	181/ 303 (59.7)	16.5 (13.1, 22.2)	192/ 306 (62.7)	11.3 (8.6, 14.0)	0.789 (0.643, 0.969)	0.0222	
>=75	61/ 105 (58.1)	14.0 (11.0, 33.1)	63/ 114 (55.3)	13.8 (9.2, 23.7)	0.907 (0.637, 1.292)	0.5873	
Race							0.1667
White	198/ 345 (57.4)	21.3 (14.0, 30.3)	198/ 333 (59.5)	11.2 (8.7, 13.8)	0.746 (0.612, 0.910)	0.0036	
Asian	131/ 230 (57.0)	13.8 (11.0, 21.4)	138/ 245 (56.3)	16.6 (11.0, 19.3)	0.965 (0.759, 1.226)	0.7691	
Black or African American	18/ 26 (69.2)	9.9 (5.5, 30.7)	11/ 28 (39.3)	22.1 (8.3, NE)	1.649 (0.775, 3.510)	0.1887	
Other or not reported	30/ 50 (60.0)	16.8 (8.4, 38.7)	32/ 48 (66.7)	12.5 (8.3, 19.5)	0.831 (0.504, 1.369)	0.4634	
Geographical region							0.5080
North America	67/ 125 (53.6)	22.1 (13.1, 42.6)	70/ 119 (58.8)	12.2 (8.3, 17.6)	0.720 (0.514, 1.010)	0.0551	
Asia Pacific	129/ 229 (56.3)	13.8 (11.0, 24.9)	139/ 244 (57.0)	16.5 (11.0, 19.3)	0.939 (0.739, 1.194)	0.6051	
Rest of the World	181/ 297 (60.9)	17.7 (13.8, 25.5)	170/ 291 (58.4)	11.3 (10.2, 16.6)	0.849 (0.687, 1.048)	0.1242	
PSA at Baseline							0.5930
PSA < median	188/ 315 (59.7)	16.5 (11.3, 23.0)	200/ 337 (59.3)	13.6 (11.0, 16.6)	0.887 (0.726, 1.083)	0.2353	
PSA >= median	189/ 336 (56.3)	16.6 (13.8, 25.5)	178/ 316 (56.3)	11.9 (9.2, 18.2)	0.828 (0.674, 1.017)	0.0694	
ECOG at Baseline							0.0406
0	276/ 466 (59.2)	14.0 (12.8, 19.4)	268/ 462 (58.0)	13.9 (11.2, 18.2)	0.945 (0.799, 1.119)	0.5116	
1	101/ 185 (54.6)	24.9 (13.9, 33.2)	109/ 190 (57.4)	11.0 (8.3, 14.0)	0.661 (0.503, 0.870)	0.0027	
Gleason score							0.1074
<8	63/ 122 (51.6)	33.1 (21.9, NE)	70/ 118 (59.3)	11.0 (8.5, 16.9)	0.655 (0.464, 0.925)	0.0148	
>=8	299/ 505 (59.2)	14.0 (11.3, 19.1)	295/ 516 (57.2)	13.7 (11.1, 16.8)	0.918 (0.781, 1.079)	0.2964	
Metastases at initial diagnosis							0.2424
Yes	325/ 558 (58.2)	16.6 (13.8, 22.1)	321/ 566 (56.7)	13.8 (11.1, 17.6)	0.884 (0.757, 1.032)	0.1164	
No	46/ 86 (53.5)	27.7 (11.0, 49.5)	53/ 82 (64.6)	11.0 (8.3, 16.5)	0.693 (0.464, 1.035)	0.0697	
High volume disease							0.3464
Yes	293/ 497 (59.0)	16.6 (13.8, 22.1)	290/ 508 (57.1)	13.8 (11.0, 16.6)	0.877 (0.745, 1.032)	0.1128	
No	84/ 154 (54.5)	17.7 (11.0, 41.4)	89/ 146 (61.0)	11.2 (8.4, 16.8)	0.798 (0.591, 1.076)	0.1350	
High risk disease							0.1236
Yes	265/ 452 (58.6)	14.0 (12.8, 19.2)	259/ 460 (56.3)	13.9 (11.1, 17.6)	0.927 (0.781, 1.101)	0.3840	
No	112/ 199 (56.3)	27.6 (14.0, 37.0)	120/ 194 (61.9)	11.0 (8.5, 16.6)	0.716 (0.552, 0.928)	0.0108	

N=Number of participants; N[s]=Number of participants in subgroup; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [3] 2-sided p-value from the log-rank test.

[4] P-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

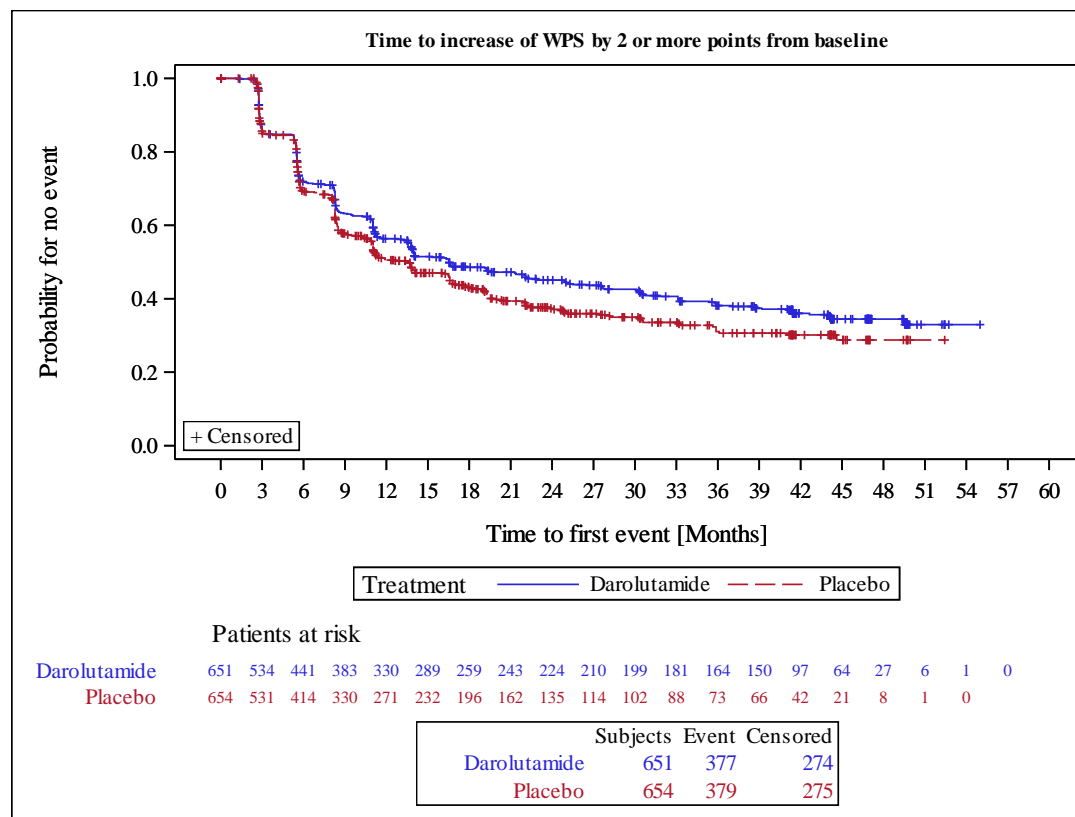
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline  
 (full analysis set)

Final



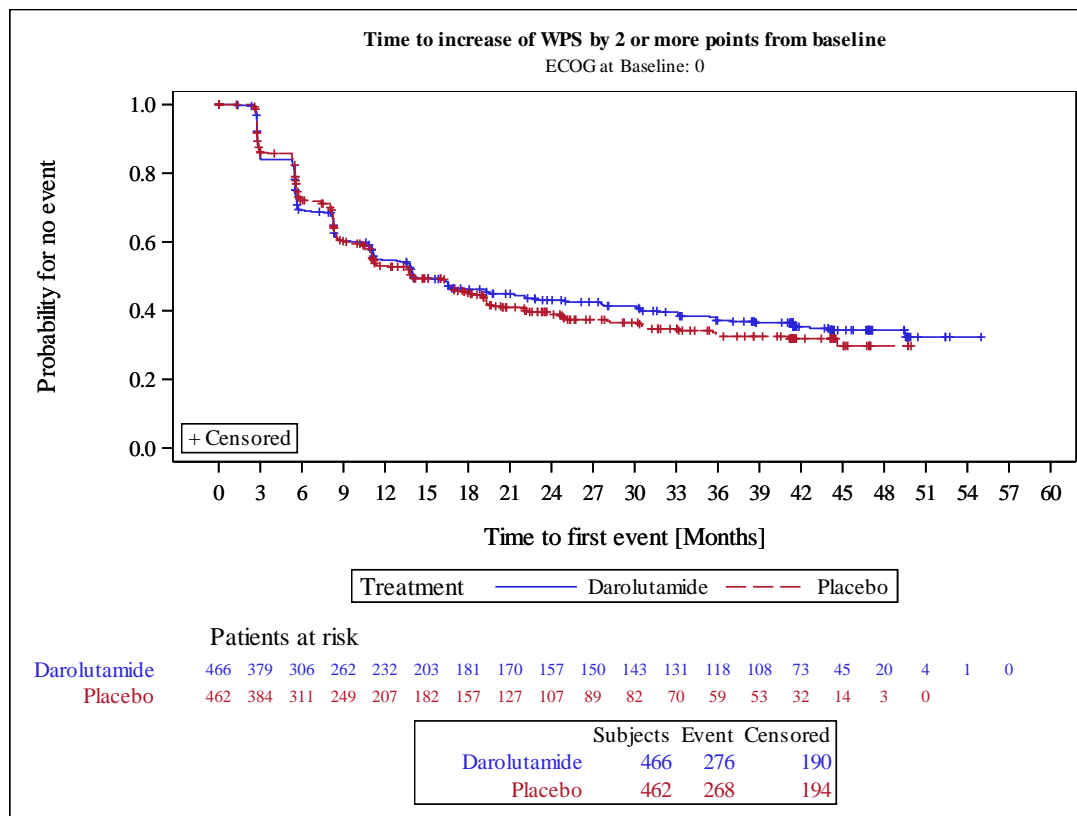
Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline  
 (full analysis set)

Final

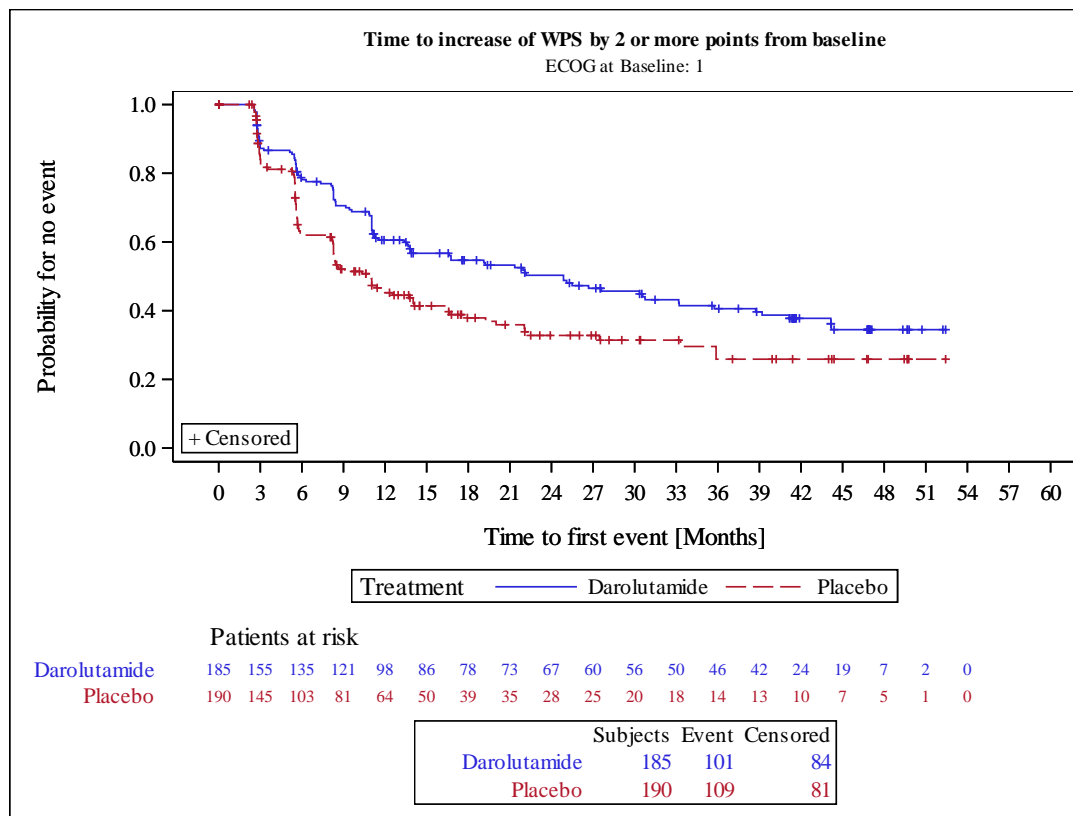


Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to increase of WPS by 2 or more points from baseline  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.1.14  
 Time to castration-resistant prostate cancer  
 (full analysis set)

Final

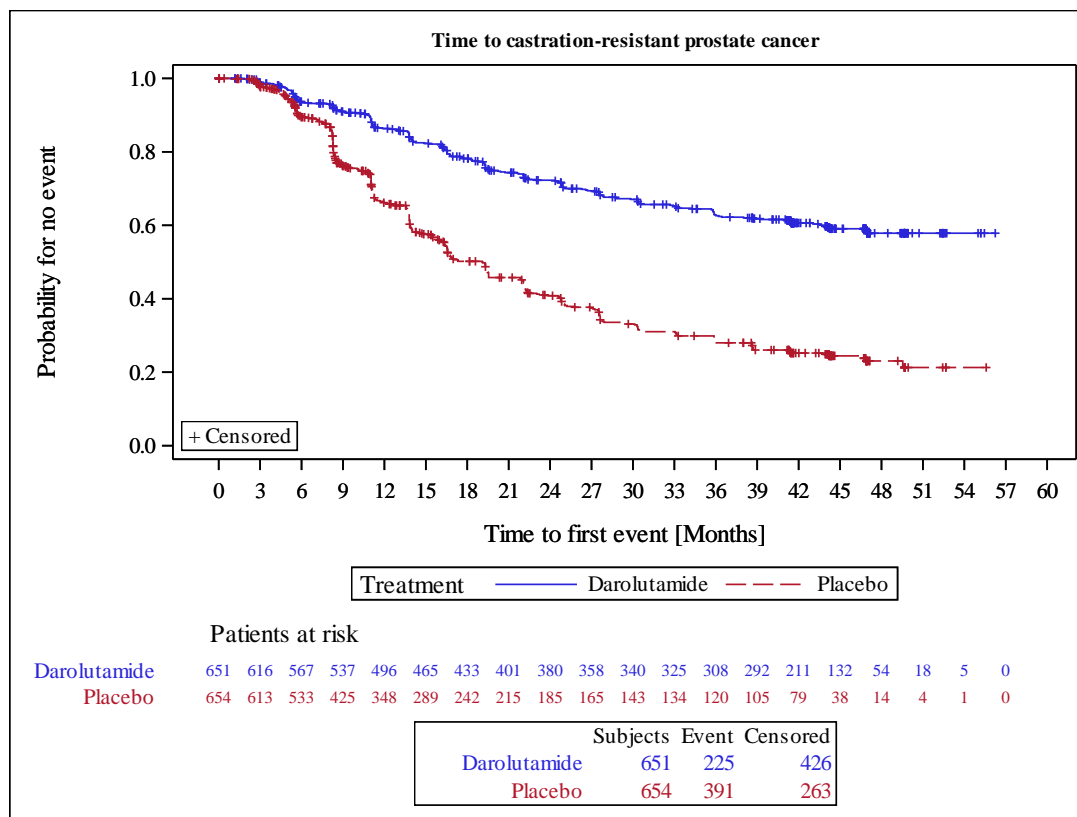
	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	225 ( 34.6)	391 ( 59.8)
Number of censored subjects, n (%)	426 ( 65.4)	263 ( 40.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	19.1 (16.5, 21.8)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.357 ( 0.302, 0.421)	
p-value [4]	<.0001	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
 Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).  
 [3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.14.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to castration-resistant prostate cancer  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.15

Time to initiation of opioid use for >=7 consecutive days  
(full analysis set)

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	92 ( 14.1)	117 ( 17.9)
Number of censored subjects, n (%)	559 ( 85.9)	537 ( 82.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	0.688 ( 0.523, 0.906)	
p-value [4]	0.0074	

N=Number of Participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
Participants without event are censored at date of last visit at which analgesic consumption question was collected or randomization date, whichever comes later or at Day 1 if there is no follow-up available or event is at/before randomization date.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).

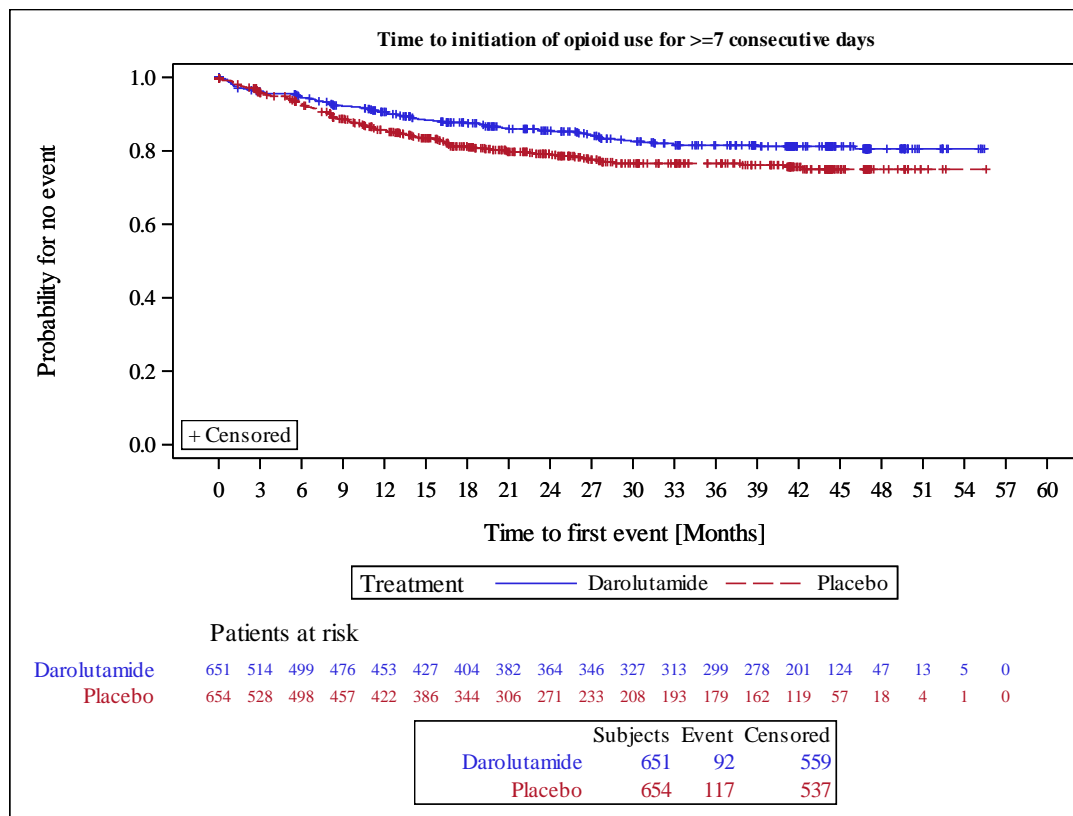
[3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.15.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to initiation of opioid use for >=7 consecutive days  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at date of last visit at which analgesic consumption question was collected or randomization date, whichever comes later or at Day 1 if there is no follow-up available or event is at/before randomization date.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.16

Time to worsening of disease-related physical symptoms = Decrease of 3 or more points in NCCN-FACT FFSI 17 Disease-related symptoms subscale - physical (DRS-P) (full analysis set)

	Darolutamide (N=651)	Placebo (N=654)
Number of subjects with events, n (%)	351 ( 53.9)	308 ( 47.1)
Number of censored subjects, n (%)	300 ( 46.1)	346 ( 52.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (Days) [1]		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	19.3 (13.8, 24.8)	19.4 (15.4, 27.6)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio (95% CI) [3]	1.043 ( 0.894, 1.217)	
p-value [4]	0.5854	

N=Number of participants; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System  
Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Stratified by Extent of Disease and ALP (both from IxRS).

[3] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [4] 2-sided p-value from the log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.1.16.1

Time to worsening of disease-related physical symptoms = Decrease of 3 or more points in NCCN-FACT FFSI 17 Disease-related symptoms subscale - physical (DRS-P) - Subgroup analysis (full analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value [4]
	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	n/N[s] (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>							
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	17/ 23 ( 73.9)	8.4 ( 5.5, 35.9)	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 8.2, NE)	2.066 ( 0.811, 5.266)	0.1162	0.3010
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	275/ 517 ( 53.2)	19.4 (13.8, 24.9)	248/ 520 ( 47.7)	19.4 (14.1, 27.7)	1.022 ( 0.860, 1.214)	0.8064	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	59/ 111 ( 53.2)	22.0 ( 8.5, 44.2)	54/ 118 ( 45.8)	16.7 (13.6, 27.9)	1.024 ( 0.707, 1.484)	0.8996	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>							
ALP < ULN	175/ 290 ( 60.3)	11.0 ( 8.3, 19.4)	154/ 291 ( 52.9)	16.2 (11.0, 25.1)	1.104 ( 0.888, 1.371)	0.3665	0.6144
ALP >= ULN	176/ 361 ( 48.8)	24.8 (19.3, 33.9)	154/ 363 ( 42.4)	24.6 (16.6, 39.6)	0.990 ( 0.796, 1.232)	0.9277	
<b>Age (years)</b>							
<65	119/ 243 ( 49.0)	25.1 (13.9, NE)	109/ 234 ( 46.6)	17.8 (13.8, 38.6)	0.941 ( 0.725, 1.222)	0.6485	0.0836
65-74	168/ 303 ( 55.4)	16.6 (11.1, 25.1)	156/ 306 ( 51.0)	16.7 (12.5, 25.0)	1.012 ( 0.813, 1.259)	0.9151	
>=75	64/ 105 ( 61.0)	13.8 ( 9.0, 24.6)	43/ 114 ( 37.7)	33.0 (27.4, NE)	1.503 ( 1.020, 2.214)	0.0361	
<b>Race</b>							
White	183/ 345 ( 53.0)	19.3 (13.8, 25.0)	155/ 333 ( 46.5)	17.8 (14.0, 27.6)	0.995 ( 0.802, 1.233)	0.9612	0.5944
Asian	123/ 230 ( 53.5)	19.4 (11.0, 38.5)	117/ 245 ( 47.8)	25.0 (13.8, 41.5)	1.066 ( 0.827, 1.375)	0.6180	
Black or African American	13/ 26 ( 50.0)	25.1 ( 3.0, NE)	8/ 28 ( 28.6)	NE (11.0, NE)	1.920 ( 0.786, 4.689)	0.1428	
Other or not reported	32/ 50 ( 64.0)	13.8 ( 8.0, 33.7)	28/ 48 ( 58.3)	14.1 ( 8.4, 38.6)	1.047 ( 0.630, 1.740)	0.8576	
<b>Geographical region</b>							
North America	61/ 125 ( 48.8)	22.1 (13.8, NE)	53/ 119 ( 44.5)	25.0 (14.0, 27.9)	0.985 ( 0.679, 1.428)	0.9345	0.9314
Asia Pacific	122/ 229 ( 53.3)	19.4 (11.0, 38.5)	117/ 244 ( 48.0)	25.0 (13.8, 41.4)	1.060 ( 0.821, 1.368)	0.6511	
Rest of the World	168/ 297 ( 56.6)	16.6 (11.1, 24.8)	138/ 291 ( 47.4)	16.7 (11.7, 27.4)	1.059 ( 0.845, 1.327)	0.6121	
<b>PSA at Baseline</b>							
PSA < median	185/ 315 ( 58.7)	13.8 ( 8.3, 19.4)	170/ 337 ( 50.4)	16.2 (11.0, 24.8)	1.052 ( 0.853, 1.296)	0.6322	0.8925
PSA >= median	166/ 336 ( 49.4)	24.8 (19.3, 35.9)	137/ 316 ( 43.4)	27.9 (16.7, 41.4)	1.058 ( 0.843, 1.328)	0.6253	
<b>ECOG at Baseline</b>							
0	264/ 466 ( 56.7)	13.9 (10.9, 19.3)	230/ 462 ( 49.8)	17.8 (13.8, 27.6)	1.117 ( 0.935, 1.333)	0.2171	0.3446
1	87/ 185 ( 47.0)	30.2 (22.3, NE)	76/ 190 ( 40.0)	27.5 (16.6, 41.4)	0.899 ( 0.659, 1.226)	0.4977	
<b>Gleason score</b>							
<8	62/ 122 ( 50.8)	30.2 (10.9, NE)	51/ 118 ( 43.2)	27.5 (16.8, NE)	1.139 ( 0.785, 1.652)	0.4877	0.6539
>=8	278/ 505 ( 55.0)	16.6 (11.4, 22.1)	246/ 516 ( 47.7)	16.7 (13.8, 27.6)	1.048 ( 0.882, 1.245)	0.5901	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>							
Yes	298/ 558 ( 53.4)	19.4 (13.9, 25.0)	258/ 566 ( 45.6)	22.1 (16.6, 30.5)	1.067 ( 0.903, 1.262)	0.4417	0.4947
No	49/ 86 ( 57.0)	8.5 ( 5.5, 30.3)	47/ 82 ( 57.3)	11.1 ( 8.3, 20.7)	0.928 ( 0.621, 1.387)	0.7124	
<b>High volume disease</b>							
Yes	259/ 497 ( 52.1)	22.0 (14.0, 28.3)	229/ 508 ( 45.1)	22.1 (16.6, 33.0)	1.048 ( 0.877, 1.253)	0.6007	0.8238
No	92/ 154 ( 59.7)	11.1 ( 8.1, 24.6)	79/ 146 ( 54.1)	11.2 ( 8.4, 25.0)	1.035 ( 0.765, 1.399)	0.8228	
<b>High risk disease</b>							
Yes	241/ 452 ( 53.3)	19.3 (13.8, 24.8)	217/ 460 ( 47.2)	16.7 (13.9, 27.9)	1.011 ( 0.840, 1.215)	0.9095	0.4991
No	110/ 199 ( 55.3)	19.4 ( 8.8, 33.1)	91/ 194 ( 46.9)	24.6 (16.2, 38.6)	1.133 ( 0.857, 1.497)	0.3753	

N=Number of participants; N[s]=Number of participants in subgroup; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LAD=Last assessment date; IxRS=Interactive Voice/Web Response System

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Participants without event are censored at LAD or at Day 1 if there is no follow-up available.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method. [2] Estimated by cox regression model assuming proportional hazards. [3] 2-sided p-value from the log-rank test.

[4] P-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

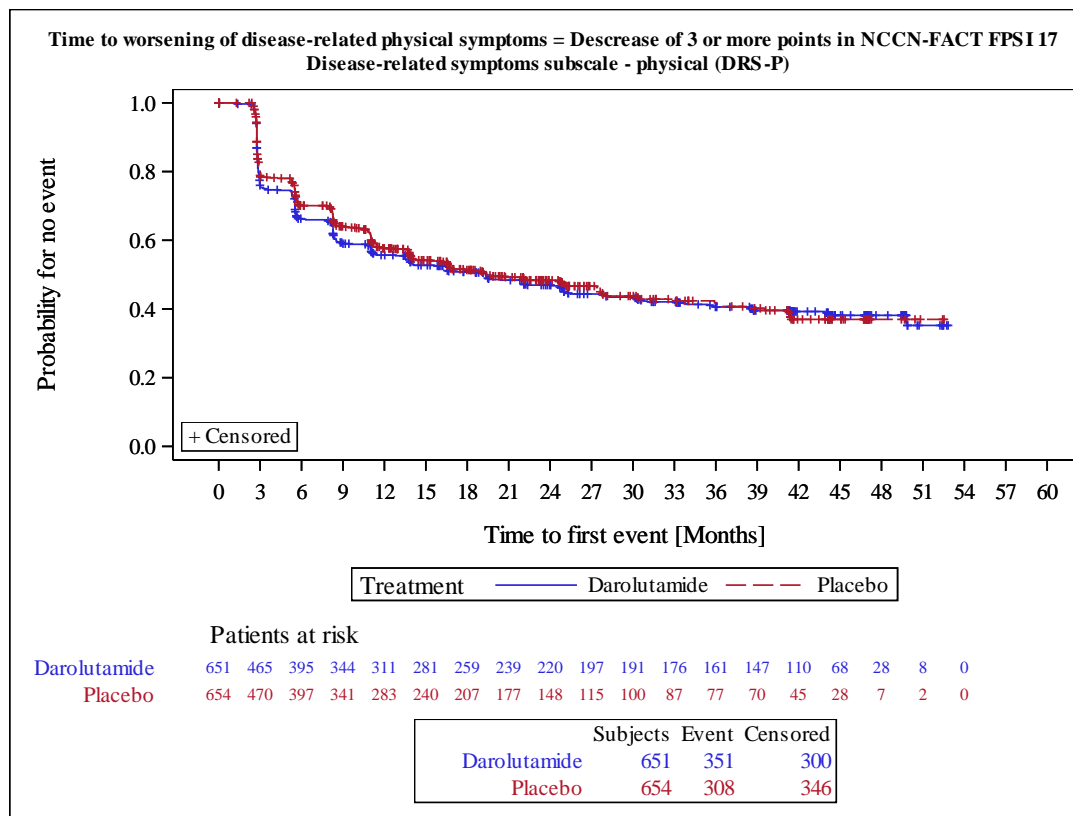
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.1.16.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to worsening of disease-related physical symptoms = Decrease of 3 or more points in NCCN-FACT FPSI 17 Disease-related symptoms subscale - physical (DRS-P)  
 (full analysis set)

Final



Participants without event are censored at last assessment date or at Day 1 if there is no follow-up available.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.2.1  
 NCCN-FACT FPSI 17 Total Score: Descriptive statistics  
 (full analysis set)

Final

Visit	Darolutamide (N=651)				Placebo (N=654)			
	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Baseline /Day 1	635	49.61 ( 8.53)	635	0.00 ( 0.00)	634	49.92 ( 8.97)	634	0.00 ( 0.00)
VISIT 2 /Week 12	576	48.10 ( 9.09)	576	-1.56 ( 9.16)	588	48.21 ( 9.35)	588	-1.77 ( 8.12)
VISIT 3 /Week 24	572	47.95 ( 9.03)	572	-1.70 ( 9.46)	550	48.63 ( 9.47)	550	-1.87 ( 9.20)
VISIT 4 /Week 36	544	49.40 ( 8.81)	544	-0.31 ( 9.06)	486	49.47 ( 9.22)	486	-1.09 ( 8.80)
VISIT 5 /Week 48	522	49.47 ( 9.42)	522	-0.32 ( 9.07)	426	49.94 ( 9.23)	426	-1.26 ( 8.41)
VISIT 6 /Week 60	489	49.57 ( 8.92)	489	-0.47 ( 9.00)	370	49.81 ( 9.08)	370	-1.50 ( 8.43)
VISIT 7 /Week 72	459	49.78 ( 8.84)	459	-0.26 ( 8.92)	321	49.77 ( 9.38)	321	-2.07 ( 8.45)
VISIT 8 /Week 84	429	50.46 ( 8.99)	429	0.26 ( 8.52)	278	50.32 ( 9.47)	278	-1.64 ( 8.88)
VISIT 9 /Week 96	405	50.35 ( 9.11)	405	0.17 ( 8.64)	246	50.44 ( 9.04)	246	-1.56 ( 8.29)
VISIT 10 /Week 108	365	50.43 ( 8.96)	365	0.37 ( 8.90)	211	50.29 ( 9.29)	211	-1.72 ( 8.45)
VISIT 11 /Week 120	346	50.81 ( 9.14)	346	0.70 ( 9.16)	189	50.42 ( 9.01)	189	-1.65 ( 8.62)
VISIT 12 /Week 132	335	51.09 ( 9.00)	335	0.99 ( 9.19)	180	49.28 ( 10.20)	180	-2.64 ( 9.76)
VISIT 13 /Week 144	325	51.06 ( 8.76)	325	1.23 ( 9.38)	158	50.38 ( 9.77)	158	-1.31 ( 8.94)
VISIT 14 /Week 156	319	50.93 ( 9.27)	319	0.94 ( 9.85)	149	50.01 ( 10.18)	149	-2.07 ( 9.84)
VISIT 15 /Week 168	313	51.39 ( 8.87)	313	1.17 ( 9.56)	141	50.35 ( 9.80)	141	-1.52 ( 9.48)
VISIT 16 /Week 180	295	50.71 ( 9.81)	295	0.72 ( 10.02)	122	49.39 ( 9.99)	122	-2.18 ( 9.41)
VISIT 17 /Week 192	206	50.59 ( 9.56)	206	0.42 ( 10.09)	91	49.50 ( 10.28)	91	-1.72 ( 9.83)
VISIT 18 /Week 204	133	50.99 ( 8.68)	133	0.39 ( 9.07)	51	47.08 ( 10.49)	51	-3.16 ( 12.27)
VISIT 19 /Week 216	53	49.66 ( 11.29)	53	-0.74 ( 8.81)	17	47.94 ( 12.24)	17	0.06 ( 8.81)
VISIT 20 /Week 228	16	47.25 ( 12.12)	16	-0.13 ( 7.81)	5	40.60 ( 1.82)	5	-5.00 ( 8.75)
VISIT 21 /Week 240	5	38.20 ( 14.97)	5	-12.20 ( 16.77)	1	43.00 ( NE)	1	-5.00 ( NE)
End of Treatment	372	42.58 ( 11.35)	222	-5.99 ( 11.45)	372	45.06 ( 11.23)	372	-4.74 ( 10.05)
Active Follow-up VISIT 1	217	41.71 ( 13.11)	117	-7.31 ( 13.13)	217	47.53 ( 10.72)	217	-2.78 ( 9.76)
Active Follow-up VISIT 2	182	44.31 ( 12.07)	88	-5.22 ( 10.38)	182	47.41 ( 10.44)	182	-3.45 ( 10.38)
Active Follow-up VISIT 3	157	43.89 ( 10.84)	70	-5.50 ( 9.14)	157	47.82 ( 10.55)	157	-2.59 ( 10.42)
Active Follow-up VISIT 4	127	44.79 ( 12.72)	56	-6.48 ( 10.84)	127	46.88 ( 9.40)	127	-3.02 ( 9.91)
Active Follow-up VISIT 5	17	49.73 ( 11.36)	11	-3.27 ( 10.95)	17	46.86 ( 9.81)	17	-2.91 ( 12.77)
Active Follow-up VISIT 6	4	40.33 ( 16.26)	3	-11.67 ( 12.01)	4	47.50 ( 5.74)	4	-0.50 ( 14.73)

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values; SD=Standard Deviation; NE=Not estimable;  
 NCCN-FACT FPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.2.2  
 NCCN-FACT FPSI 17 Disease-related symptoms subscale - physical (DRS-P) Score: Descriptive statistics  
 (full analysis set)

Final

Visit	Darolutamide (N=651)				Placebo (N=654)			
	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Baseline /Day 1	635	30.87 ( 5.99)	635	0.00 ( 0.00)	636	30.99 ( 6.11)	636	0.00 ( 0.00)
VISIT 2 /Week 12	576	29.93 ( 5.94)	576	-0.90 ( 6.58)	590	29.94 ( 6.23)	590	-1.10 ( 5.71)
VISIT 3 /Week 24	572	29.60 ( 5.80)	572	-1.28 ( 6.68)	552	29.84 ( 6.21)	552	-1.50 ( 6.39)
VISIT 4 /Week 36	544	30.40 ( 5.88)	544	-0.51 ( 6.36)	488	30.29 ( 6.16)	488	-1.16 ( 6.15)
VISIT 5 /Week 48	522	30.40 ( 6.23)	522	-0.57 ( 6.30)	427	30.78 ( 6.40)	427	-1.14 ( 6.04)
VISIT 6 /Week 60	489	30.50 ( 5.86)	489	-0.58 ( 6.44)	372	30.80 ( 6.09)	372	-1.10 ( 6.02)
VISIT 7 /Week 72	459	30.59 ( 5.86)	459	-0.51 ( 6.30)	324	30.50 ( 6.34)	324	-1.69 ( 6.07)
VISIT 8 /Week 84	429	31.00 ( 5.88)	429	-0.23 ( 6.01)	279	31.07 ( 6.38)	279	-1.23 ( 6.34)
VISIT 9 /Week 96	406	30.99 ( 5.90)	406	-0.23 ( 6.13)	247	31.15 ( 6.28)	247	-1.15 ( 5.89)
VISIT 10 /Week 108	365	31.09 ( 5.77)	365	0.01 ( 6.22)	211	30.96 ( 6.30)	211	-1.39 ( 5.96)
VISIT 11 /Week 120	346	31.24 ( 5.96)	346	0.09 ( 6.38)	190	31.16 ( 6.13)	190	-1.27 ( 6.03)
VISIT 12 /Week 132	335	31.52 ( 5.76)	335	0.35 ( 6.37)	180	30.49 ( 6.79)	180	-1.87 ( 6.69)
VISIT 13 /Week 144	325	31.45 ( 5.61)	325	0.42 ( 6.33)	158	31.37 ( 6.35)	158	-0.90 ( 6.11)
VISIT 14 /Week 156	319	31.34 ( 6.12)	319	0.25 ( 6.75)	149	30.96 ( 6.83)	149	-1.53 ( 6.80)
VISIT 15 /Week 168	313	31.61 ( 5.96)	313	0.40 ( 6.79)	141	30.99 ( 6.67)	141	-1.38 ( 6.53)
VISIT 16 /Week 180	296	31.24 ( 6.49)	296	0.16 ( 6.93)	122	30.69 ( 6.58)	122	-1.54 ( 6.53)
VISIT 17 /Week 192	206	31.10 ( 6.25)	206	-0.10 ( 7.01)	91	30.81 ( 6.83)	91	-1.33 ( 7.03)
VISIT 18 /Week 204	133	31.31 ( 5.62)	133	-0.22 ( 6.63)	51	29.08 ( 7.19)	51	-2.22 ( 8.27)
VISIT 19 /Week 216	53	30.09 ( 7.27)	53	-1.26 ( 5.88)	17	28.65 ( 7.38)	17	-1.18 ( 4.29)
VISIT 20 /Week 228	16	28.81 ( 7.34)	16	-0.81 ( 4.12)	5	24.00 ( 3.39)	5	-5.40 ( 5.18)
VISIT 21 /Week 240	5	22.00 ( 9.70)	5	-9.60 ( 8.88)	1	28.00 ( NE)	1	-2.00 ( NE)
End of Treatment	374	26.34 ( 7.41)	223	-3.70 ( 7.80)	374	27.88 ( 7.42)	374	-3.07 ( 6.99)
Active Follow-up VISIT 1	217	25.84 ( 8.68)	117	-4.70 ( 9.10)	217	29.78 ( 6.77)	217	-1.64 ( 6.53)
Active Follow-up VISIT 2	183	27.35 ( 8.32)	88	-3.42 ( 7.02)	183	29.44 ( 6.95)	183	-2.35 ( 7.14)
Active Follow-up VISIT 3	157	27.16 ( 7.45)	70	-3.63 ( 6.45)	157	29.68 ( 7.35)	157	-1.87 ( 7.24)
Active Follow-up VISIT 4	127	27.89 ( 7.54)	56	-4.07 ( 6.63)	127	29.27 ( 6.25)	127	-2.17 ( 6.30)
Active Follow-up VISIT 5	17	27.75 ( 8.34)	12	-3.25 ( 6.96)	17	28.50 ( 6.82)	17	-2.20 ( 9.17)
Active Follow-up VISIT 6	4	23.33 ( 9.07)	3	-8.67 ( 4.04)	4	29.25 ( 2.22)	4	0.25 ( 9.22)

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values; SD=Standard Deviation; NE=Not estimable;  
 NCCN-FACT FPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.2.3

NCCN-FACT FPSI 17 Disease-related symptoms subscale - emotional (DRS-E) Score: Descriptive statistics  
(full analysis set)

Visit	Darolutamide (N=651)				Placebo (N=654)			
	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Baseline /Day 1	635	2.29 ( 1.28)	635	0.00 ( 0.00)	636	2.31 ( 1.35)	636	0.00 ( 0.00)
VISIT 2 /Week 12	576	2.70 ( 1.19)	576	0.41 ( 1.30)	590	2.74 ( 1.27)	590	0.43 ( 1.34)
VISIT 3 /Week 24	572	2.65 ( 1.21)	572	0.39 ( 1.30)	552	2.75 ( 1.25)	552	0.39 ( 1.31)
VISIT 4 /Week 36	544	2.69 ( 1.17)	544	0.40 ( 1.28)	488	2.71 ( 1.23)	488	0.37 ( 1.38)
VISIT 5 /Week 48	522	2.68 ( 1.25)	522	0.41 ( 1.23)	427	2.75 ( 1.22)	427	0.41 ( 1.27)
VISIT 6 /Week 60	489	2.73 ( 1.18)	489	0.43 ( 1.29)	372	2.75 ( 1.21)	372	0.42 ( 1.26)
VISIT 7 /Week 72	459	2.73 ( 1.16)	459	0.44 ( 1.26)	323	2.75 ( 1.18)	323	0.42 ( 1.20)
VISIT 8 /Week 84	429	2.80 ( 1.15)	429	0.52 ( 1.23)	279	2.84 ( 1.17)	279	0.48 ( 1.25)
VISIT 9 /Week 96	406	2.83 ( 1.15)	406	0.54 ( 1.29)	247	2.78 ( 1.15)	247	0.41 ( 1.17)
VISIT 10 /Week 108	365	2.82 ( 1.19)	365	0.53 ( 1.30)	211	2.86 ( 1.17)	211	0.49 ( 1.16)
VISIT 11 /Week 120	346	2.88 ( 1.10)	346	0.58 ( 1.31)	189	2.77 ( 1.20)	189	0.38 ( 1.13)
VISIT 12 /Week 132	335	2.87 ( 1.14)	335	0.56 ( 1.36)	180	2.76 ( 1.26)	180	0.36 ( 1.24)
VISIT 13 /Week 144	325	2.87 ( 1.14)	325	0.58 ( 1.32)	158	2.81 ( 1.25)	158	0.44 ( 1.14)
VISIT 14 /Week 156	319	2.87 ( 1.13)	319	0.53 ( 1.38)	149	2.71 ( 1.25)	149	0.32 ( 1.14)
VISIT 15 /Week 168	313	2.87 ( 1.13)	313	0.55 ( 1.24)	141	2.76 ( 1.27)	141	0.36 ( 1.12)
VISIT 16 /Week 180	296	2.77 ( 1.19)	296	0.45 ( 1.39)	122	2.82 ( 1.25)	122	0.40 ( 1.22)
VISIT 17 /Week 192	206	2.85 ( 1.15)	206	0.49 ( 1.33)	91	2.81 ( 1.23)	91	0.37 ( 1.16)
VISIT 18 /Week 204	133	2.82 ( 1.16)	133	0.45 ( 1.23)	51	2.75 ( 1.29)	51	0.29 ( 1.62)
VISIT 19 /Week 216	53	2.77 ( 1.10)	53	0.42 ( 1.28)	17	2.59 ( 1.42)	17	0.41 ( 1.12)
VISIT 20 /Week 228	16	2.75 ( 1.00)	16	0.50 ( 1.21)	5	1.80 ( 1.30)	5	0.20 ( 0.45)
VISIT 21 /Week 240	5	2.00 ( 1.41)	5	-0.80 ( 1.48)	1	3.00 ( NE)	1	1.00 ( NE)
End of Treatment	374	2.06 ( 1.34)	223	-0.19 ( 1.46)	374	2.24 ( 1.32)	374	-0.02 ( 1.41)
Active Follow-up VISIT 1	217	2.15 ( 1.31)	117	0.00 ( 1.49)	217	2.41 ( 1.33)	217	0.20 ( 1.41)
Active Follow-up VISIT 2	183	2.07 ( 1.41)	88	-0.07 ( 1.53)	183	2.30 ( 1.38)	183	0.00 ( 1.38)
Active Follow-up VISIT 3	157	2.14 ( 1.18)	70	-0.11 ( 1.48)	157	2.41 ( 1.37)	157	0.10 ( 1.43)
Active Follow-up VISIT 4	127	2.29 ( 1.30)	56	-0.02 ( 1.75)	127	2.40 ( 1.32)	127	0.32 ( 1.45)
Active Follow-up VISIT 5	17	2.83 ( 1.11)	12	0.58 ( 1.83)	17	2.53 ( 1.01)	17	0.18 ( 1.88)
Active Follow-up VISIT 6	4	2.00 ( 1.00)	3	0.00 ( 1.00)	4	3.00 ( 0.82)	4	-0.25 ( 1.71)

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values; SD=Standard Deviation; NE=Not estimable;  
 NCCN-FACT FPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.2.4  
 NCCN-FACT FPSI 17 Treatment side effects subscale (TSE) Score: Descriptive statistics  
 (full analysis set)

Final

Visit	Darolutamide (N=651)				Placebo (N=654)			
	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Baseline /Day 1	635	11.60 ( 2.00)	635	0.00 ( 0.00)	634	11.65 ( 2.05)	634	0.00 ( 0.00)
VISIT 2 /Week 12	576	10.72 ( 2.33)	576	-0.91 ( 2.50)	588	10.72 ( 2.28)	588	-0.93 ( 2.31)
VISIT 3 /Week 24	572	10.88 ( 2.19)	572	-0.73 ( 2.44)	550	11.03 ( 2.15)	550	-0.71 ( 2.30)
VISIT 4 /Week 36	544	11.17 ( 2.08)	544	-0.41 ( 2.34)	486	11.32 ( 2.01)	486	-0.44 ( 2.20)
VISIT 5 /Week 48	522	11.32 ( 2.00)	522	-0.30 ( 2.33)	426	11.19 ( 1.91)	426	-0.69 ( 2.21)
VISIT 6 /Week 60	489	11.28 ( 2.11)	489	-0.40 ( 2.41)	370	11.19 ( 1.81)	370	-0.72 ( 2.15)
VISIT 7 /Week 72	459	11.42 ( 2.04)	459	-0.28 ( 2.31)	322	11.33 ( 1.98)	322	-0.70 ( 2.30)
VISIT 8 /Week 84	429	11.34 ( 2.17)	429	-0.33 ( 2.37)	278	11.27 ( 2.09)	278	-0.77 ( 2.38)
VISIT 9 /Week 96	406	11.35 ( 2.13)	406	-0.36 ( 2.32)	246	11.31 ( 1.90)	246	-0.76 ( 2.20)
VISIT 10 /Week 108	365	11.43 ( 2.08)	365	-0.26 ( 2.26)	211	11.32 ( 1.86)	211	-0.71 ( 2.23)
VISIT 11 /Week 120	346	11.55 ( 2.08)	346	-0.12 ( 2.29)	190	11.50 ( 1.87)	190	-0.53 ( 2.17)
VISIT 12 /Week 132	335	11.49 ( 2.12)	335	-0.17 ( 2.38)	180	11.28 ( 2.04)	180	-0.70 ( 2.30)
VISIT 13 /Week 144	325	11.50 ( 2.05)	325	-0.12 ( 2.56)	158	11.43 ( 2.07)	158	-0.54 ( 2.19)
VISIT 14 /Week 156	319	11.39 ( 2.01)	319	-0.27 ( 2.42)	149	11.56 ( 2.12)	149	-0.56 ( 2.36)
VISIT 15 /Week 168	313	11.57 ( 1.97)	313	-0.11 ( 2.47)	141	11.59 ( 1.92)	141	-0.44 ( 2.19)
VISIT 16 /Week 180	296	11.49 ( 2.08)	296	-0.15 ( 2.54)	122	11.20 ( 2.05)	122	-0.80 ( 2.21)
VISIT 17 /Week 192	206	11.32 ( 2.04)	206	-0.32 ( 2.37)	91	11.11 ( 2.25)	91	-0.67 ( 2.27)
VISIT 18 /Week 204	133	11.34 ( 2.02)	133	-0.27 ( 2.51)	51	10.75 ( 1.91)	51	-1.00 ( 2.65)
VISIT 19 /Week 216	53	11.15 ( 2.55)	53	-0.15 ( 2.71)	17	11.35 ( 2.64)	17	-0.35 ( 2.87)
VISIT 20 /Week 228	16	10.75 ( 3.02)	16	0.31 ( 3.52)	5	10.60 ( 1.67)	5	-0.40 ( 3.05)
VISIT 21 /Week 240	5	10.20 ( 3.83)	5	-1.60 ( 5.22)	1	11.00 ( NE)	1	-1.00 ( NE)
End of Treatment	372	10.08 ( 2.75)	222	-1.42 ( 3.03)	372	10.45 ( 2.39)	372	-1.12 ( 2.39)
Active Follow-up VISIT 1	217	9.68 ( 2.64)	117	-1.79 ( 3.11)	217	10.56 ( 2.52)	217	-1.08 ( 2.55)
Active Follow-up VISIT 2	182	10.23 ( 2.62)	88	-1.23 ( 2.78)	182	10.59 ( 2.38)	182	-1.21 ( 2.57)
Active Follow-up VISIT 3	157	10.33 ( 2.38)	70	-1.13 ( 2.87)	157	10.63 ( 2.45)	157	-1.09 ( 2.64)
Active Follow-up VISIT 4	127	10.04 ( 3.32)	56	-1.65 ( 3.32)	127	10.34 ( 2.35)	127	-1.33 ( 2.80)
Active Follow-up VISIT 5	17	12.55 ( 2.73)	11	0.09 ( 3.70)	17	10.59 ( 2.21)	17	-1.24 ( 2.66)
Active Follow-up VISIT 6	4	11.00 ( 4.36)	3	-1.33 ( 5.69)	4	11.00 ( 1.63)	4	-1.00 ( 2.45)

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values; SD=Standard Deviation; NE=Not estimable;  
 NCCN-FACT FPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.2.5  
 NCCN-FACT FPSI 17 Function and well-being subscale (FWB) Score: Descriptive statistics  
 (full analysis set)

Final

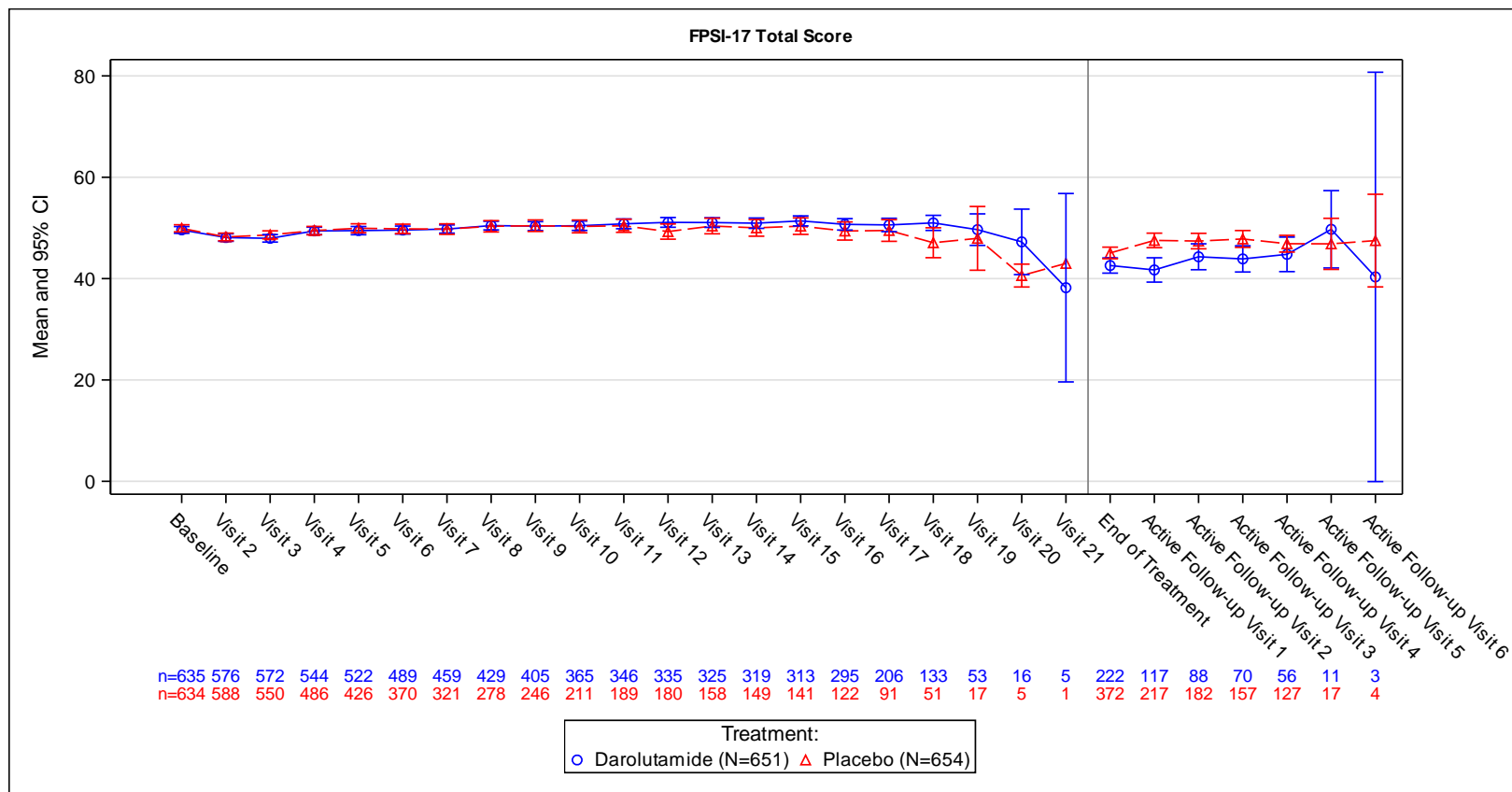
Visit	Darolutamide (N=651)				Placebo (N=654)			
	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Value at Visit Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Baseline /Day 1	635	4.85 ( 2.36)	635	0.00 ( 0.00)	635	4.93 ( 2.37)	635	0.00 ( 0.00)
VISIT 2 /Week 12	576	4.74 ( 2.06)	576	-0.16 ( 2.64)	589	4.76 ( 2.24)	589	-0.19 ( 2.65)
VISIT 3 /Week 24	572	4.81 ( 2.13)	572	-0.07 ( 2.64)	551	4.98 ( 2.24)	551	-0.04 ( 2.69)
VISIT 4 /Week 36	544	5.13 ( 2.08)	544	0.20 ( 2.66)	487	5.11 ( 2.23)	487	0.15 ( 2.71)
VISIT 5 /Week 48	522	5.07 ( 2.26)	522	0.14 ( 2.73)	427	5.19 ( 2.19)	427	0.14 ( 2.59)
VISIT 6 /Week 60	489	5.07 ( 2.19)	489	0.08 ( 2.66)	371	5.04 ( 2.30)	371	-0.06 ( 2.65)
VISIT 7 /Week 72	459	5.04 ( 2.22)	459	0.09 ( 2.66)	323	5.15 ( 2.19)	323	-0.09 ( 2.50)
VISIT 8 /Week 84	429	5.31 ( 2.16)	429	0.30 ( 2.58)	278	5.10 ( 2.26)	278	-0.06 ( 2.75)
VISIT 9 /Week 96	405	5.20 ( 2.25)	405	0.23 ( 2.64)	246	5.13 ( 2.31)	246	-0.03 ( 2.70)
VISIT 10 /Week 108	365	5.09 ( 2.25)	365	0.09 ( 2.81)	211	5.16 ( 2.26)	211	-0.10 ( 2.65)
VISIT 11 /Week 120	346	5.14 ( 2.22)	346	0.15 ( 2.77)	190	4.96 ( 2.18)	190	-0.23 ( 2.76)
VISIT 12 /Week 132	335	5.21 ( 2.25)	335	0.26 ( 2.73)	180	4.75 ( 2.48)	180	-0.43 ( 3.16)
VISIT 13 /Week 144	325	5.24 ( 2.16)	325	0.36 ( 2.93)	158	4.77 ( 2.36)	158	-0.32 ( 3.13)
VISIT 14 /Week 156	319	5.33 ( 2.08)	319	0.43 ( 2.86)	149	4.79 ( 2.29)	149	-0.30 ( 3.03)
VISIT 15 /Week 168	313	5.34 ( 2.05)	313	0.33 ( 2.70)	141	5.02 ( 2.32)	141	-0.06 ( 3.17)
VISIT 16 /Week 180	295	5.21 ( 2.19)	295	0.24 ( 2.96)	122	4.69 ( 2.46)	122	-0.24 ( 3.29)
VISIT 17 /Week 192	206	5.32 ( 2.27)	206	0.34 ( 3.11)	91	4.76 ( 2.37)	91	-0.10 ( 3.04)
VISIT 18 /Week 204	133	5.53 ( 2.27)	133	0.43 ( 2.95)	51	4.51 ( 2.41)	51	-0.24 ( 3.16)
VISIT 19 /Week 216	53	5.64 ( 2.28)	53	0.26 ( 2.47)	17	5.35 ( 2.45)	17	1.18 ( 2.98)
VISIT 20 /Week 228	16	4.94 ( 2.57)	16	-0.13 ( 2.90)	5	4.20 ( 1.64)	5	0.60 ( 3.85)
VISIT 21 /Week 240	5	4.00 ( 1.58)	5	-0.20 ( 3.77)	1	1.00 ( NE)	1	-3.00 ( NE)
End of Treatment	373	4.04 ( 2.20)	223	-0.71 ( 2.54)	373	4.43 ( 2.48)	373	-0.51 ( 2.78)
Active Follow-up VISIT 1	217	4.05 ( 2.35)	117	-0.82 ( 2.47)	217	4.78 ( 2.28)	217	-0.26 ( 2.57)
Active Follow-up VISIT 2	182	4.66 ( 2.36)	88	-0.50 ( 2.56)	182	5.08 ( 2.11)	182	0.08 ( 2.77)
Active Follow-up VISIT 3	157	4.26 ( 2.42)	70	-0.63 ( 2.35)	157	5.10 ( 2.15)	157	0.27 ( 2.80)
Active Follow-up VISIT 4	127	4.57 ( 2.59)	56	-0.73 ( 2.81)	127	4.87 ( 2.09)	127	0.16 ( 2.79)
Active Follow-up VISIT 5	17	5.50 ( 1.62)	12	-0.83 ( 1.34)	17	5.24 ( 2.05)	17	0.35 ( 2.96)
Active Follow-up VISIT 6	4	4.00 ( 2.00)	3	-1.67 ( 2.08)	4	4.25 ( 1.26)	4	0.50 ( 1.73)

N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values; SD=Standard Deviation; NE=Not estimable;  
 NCCN-FACT FPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.3.1  
 NCCN-FACT FPSI 17 Total Score: means with 95% CI  
 (full analysis set)

Final

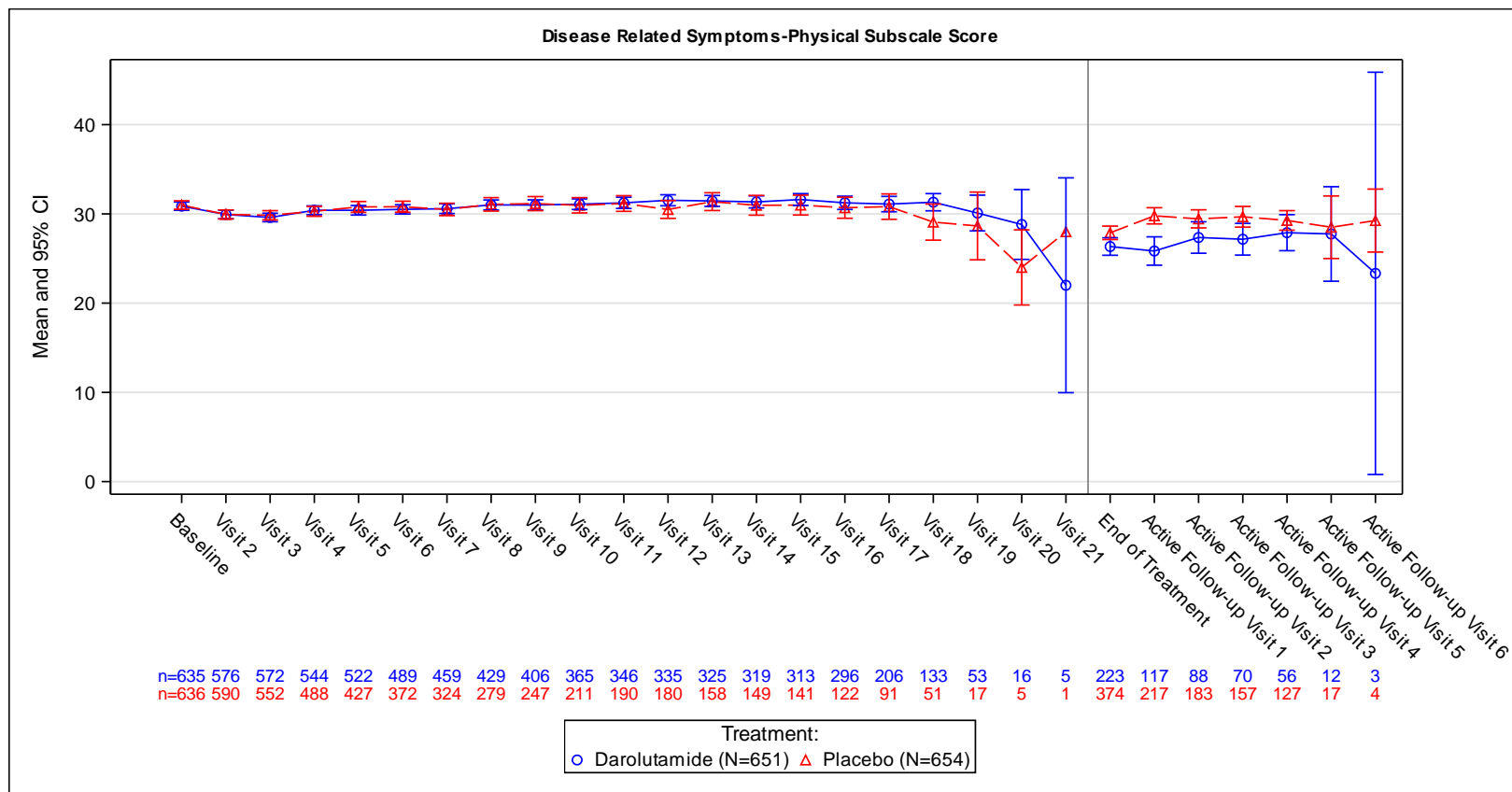


N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values  
 NCCN-FACT FPSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.3.2  
 NCCN-FACT FPSI 17 Disease-related symptoms subscale - physical (DRS-P) Score: means with 95% CI  
 (full analysis set)

Final



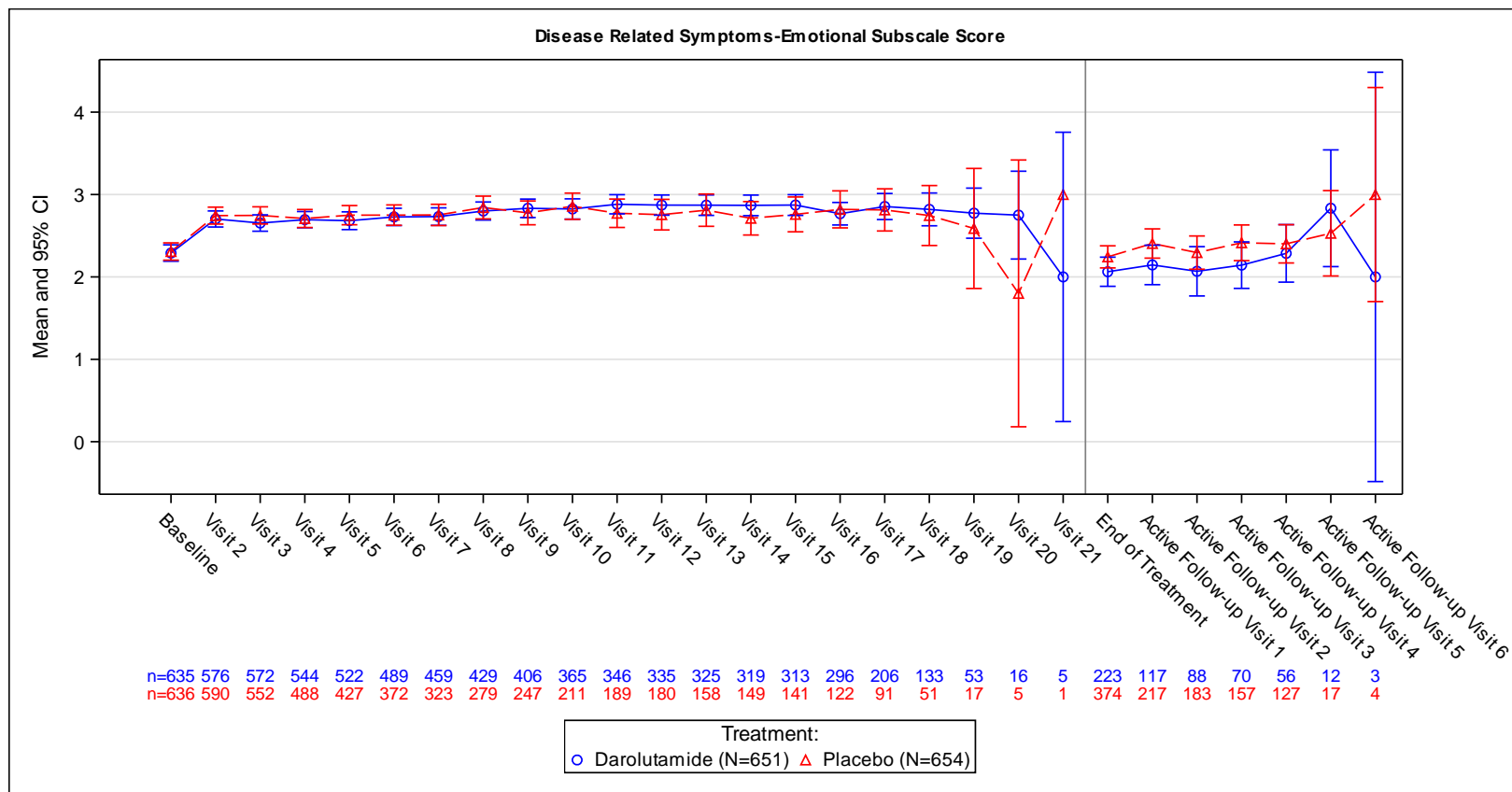
N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values  
 NCCN-FACT FPSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.3.3  
 NCCN-FACT FFSI 17 Disease-related symptoms subscale - emotional (DRS-E) Score: means with 95% CI  
 (full analysis set)

Final

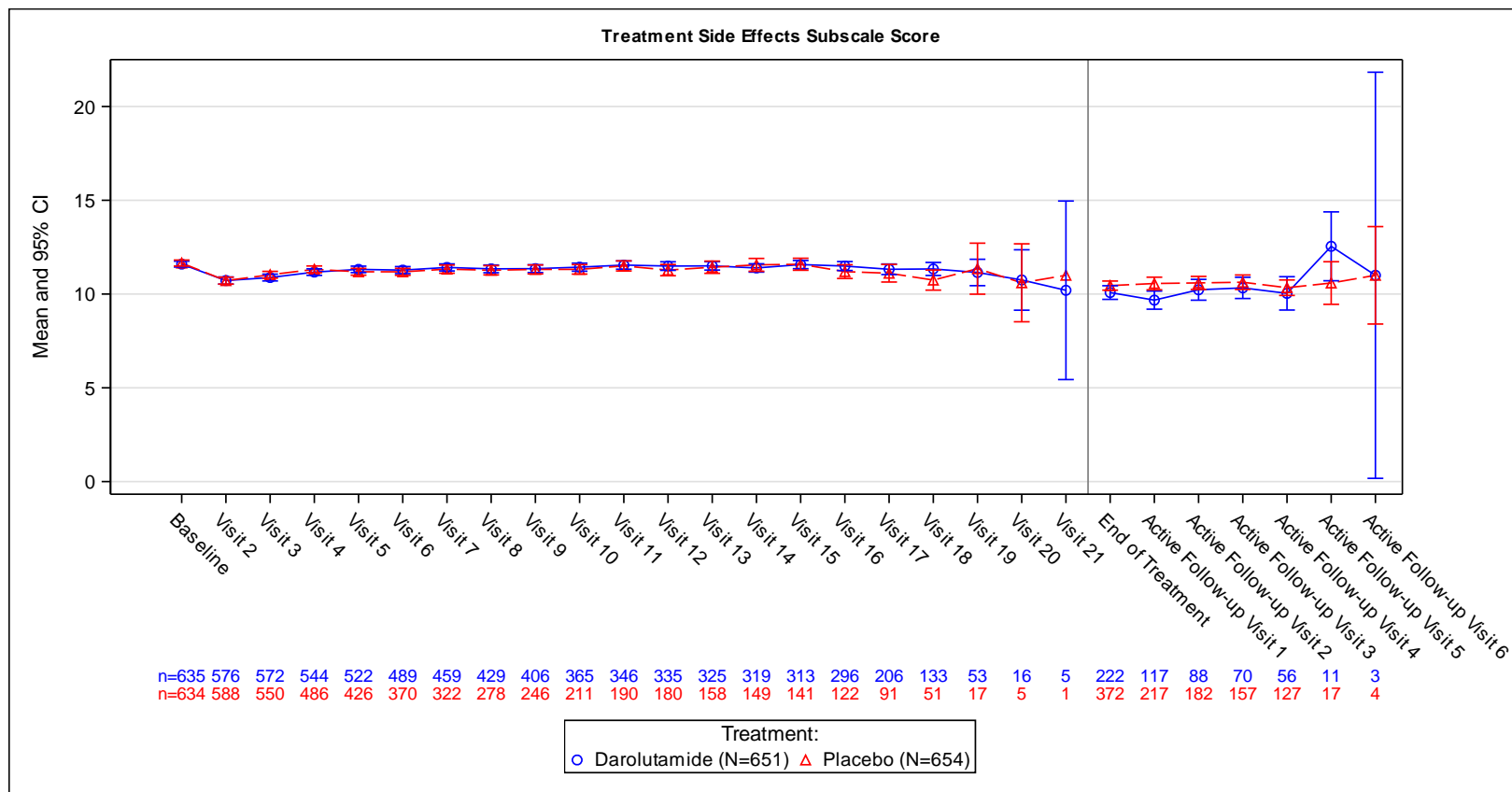


N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values  
 NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.3.4  
 NCCN-FACT FFSI 17 Treatment side effects subscale (TSE) Score: means with 95% CI  
 (full analysis set)

Final

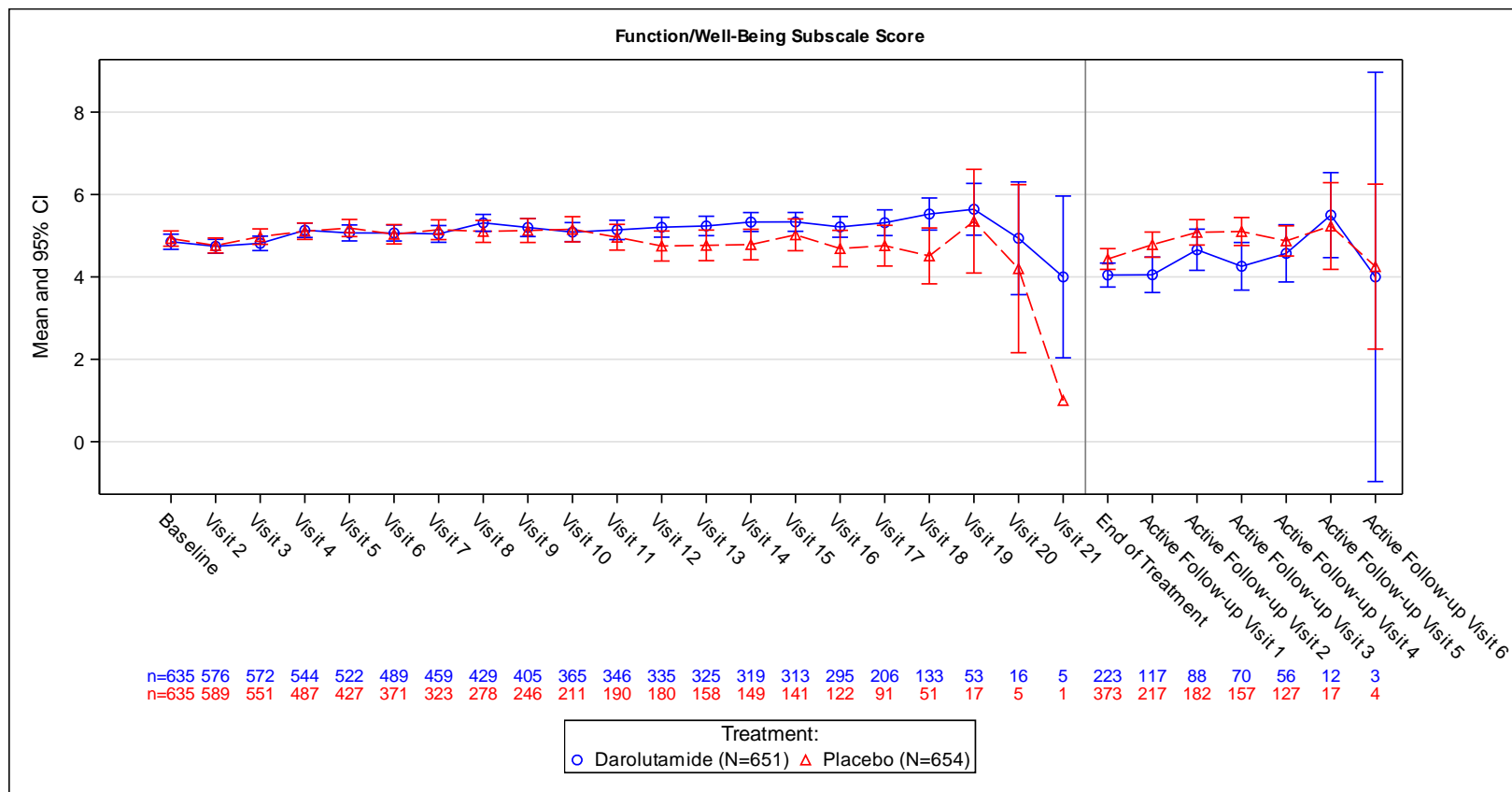


N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values  
 NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 2.3.5  
 NCCN-FACT FFSI 17 Function and well-being subscale (FWB) Score: means with 95% CI  
 (full analysis set)

Final



N=Number of participants; n=Number of participants with non missing values  
 NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.4.1

NCCN-FACT FPSI 17 Total Score: Mixed model repeated measures (full analysis set)

Visit	N* [1]	Darolutamide (N=651)		N* [1]	Placebo (N=654)		Difference of		Hedges' g (95% CI) [2]	p-Value
		LS Mean (SE)			LS Mean (SE)		LS Means (95% CI)	p-Value		
Overall	621	-1.86 ( 0.29)		616	-2.82 ( 0.31)		0.96 ( 0.13, 1.79)	0.0237	0.13 ( 0.02, 0.24)	0.0240

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FPSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 2.4.1.1

NCCN-FACT FFSI 17 Total Score: Mixed model repeated measures - Subgroup analysis (full analysis set)

Final

Visit	Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Difference of LS Means (95% CI)		p-Value	Hedges' g (95% CI) [2]		p-Value	Interaction p-Value
		N* [1]	LS Mean (SE)	N* [1]	LS Mean (SE)							
Overall	Extent of Disease (eCRF)											
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23	-3.17 ( 1.38)	15	-0.97 ( 1.77)	-2.20 ( -6.65, 2.24)	0.3308	-0.32 ( -0.98, 0.33)	0.3368		0.3645	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	489	-1.80 ( 0.32)	496	-2.88 ( 0.34)	1.07 ( 0.16, 1.99)	0.0214	0.15 ( 0.02, 0.27)	0.0217			
	VISCEAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	109	-1.87 ( 0.78)	105	-2.90 ( 0.83)	1.03 ( -1.22, 3.27)	0.3697	0.12 ( -0.15, 0.39)	0.3714			
	ALP Stratification Factor (eCRF)											
	ALP < ULN	281	-2.49 ( 0.39)	272	-3.20 ( 0.41)	0.72 ( -0.39, 1.82)	0.2046	0.11 ( -0.06, 0.27)	0.2051		0.4883	
	ALP >= ULN	340	-1.35 ( 0.44)	344	-2.65 ( 0.46)	1.31 ( 0.06, 2.56)	0.0407	0.16 ( 0.01, 0.31)	0.0413			
	Age (years)											
	<65	233	-1.58 ( 0.53)	217	-3.19 ( 0.57)	1.61 ( 0.09, 3.14)	0.0382	0.20 ( 0.01, 0.38)	0.0385		0.0985	
	65-74	289	-2.02 ( 0.42)	294	-3.23 ( 0.43)	1.21 ( 0.03, 2.38)	0.0448	0.17 ( 0.00, 0.33)	0.0455			
	>=75	99	-2.18 ( 0.62)	105	-1.42 ( 0.64)	-0.77 ( -2.50, 0.97)	0.3872	-0.12 ( -0.40, 0.15)	0.3908			
	Race											
	White	326	-1.68 ( 0.40)	306	-3.26 ( 0.44)	1.58 ( 0.42, 2.75)	0.0079	0.21 ( 0.06, 0.37)	0.0080		0.6453	
	Asian	221	-1.64 ( 0.48)	239	-2.08 ( 0.48)	0.44 ( -0.89, 1.78)	0.5124	0.06 ( -0.12, 0.24)	0.5136			
	Black or African American	24	-0.67 ( 1.73)	25	-1.12 ( 1.82)	0.45 ( -4.49, 5.38)	0.8585	0.05 ( -0.51, 0.61)	0.8611			
	Other or not reported	50	-4.30 ( 1.08)	46	-5.17 ( 1.15)	0.88 ( -2.22, 3.97)	0.5782	0.11 ( -0.29, 0.51)	0.5814			
	Geographical region											
	North America	117	-1.50 ( 0.65)	112	-2.27 ( 0.70)	0.78 ( -1.10, 2.65)	0.4168	0.11 ( -0.15, 0.37)	0.4172		0.4127	
	Asia Pacific	220	-1.68 ( 0.49)	238	-2.10 ( 0.48)	0.43 ( -0.91, 1.77)	0.5313	0.06 ( -0.12, 0.24)	0.5325			
	Rest of the World	284	-2.12 ( 0.44)	266	-3.77 ( 0.48)	1.66 ( 0.38, 2.93)	0.0110	0.22 ( 0.05, 0.38)	0.0112			
	PSA at Baseline											
	PSA < median	304	-2.81 ( 0.44)	314	-3.89 ( 0.45)	1.09 ( -0.14, 2.31)	0.0828	0.14 ( -0.02, 0.30)	0.0838		0.7304	
	PSA >= median	317	-0.93 ( 0.39)	301	-1.72 ( 0.42)	0.79 ( -0.32, 1.91)	0.1624	0.11 ( -0.05, 0.27)	0.1628			
	ECOG at Baseline											
	0	443	-2.36 ( 0.34)	441	-2.87 ( 0.35)	0.51 ( -0.44, 1.46)	0.2935	0.07 ( -0.06, 0.20)	0.2938		0.0960	
	1	178	-0.48 ( 0.58)	173	-2.63 ( 0.64)	2.16 ( 0.47, 3.85)	0.0124	0.27 ( 0.06, 0.48)	0.0129			
	Gleason score											
	<8	115	-0.57 ( 0.63)	110	-2.10 ( 0.67)	1.53 ( -0.28, 3.34)	0.0972	0.22 ( -0.04, 0.48)	0.0975		0.4248	
	>=8	482	-2.23 ( 0.34)	486	-2.93 ( 0.35)	0.70 ( -0.26, 1.65)	0.1525	0.09 ( -0.03, 0.22)	0.1534			
	Metastases at initial diagnosis											
	Yes	534	-1.96 ( 0.32)	533	-2.71 ( 0.33)	0.75 ( -0.15, 1.64)	0.1025	0.10 ( -0.02, 0.22)	0.1030		0.3096	
	No	80	-1.46 ( 0.77)	77	-3.45 ( 0.82)	1.98 ( -0.23, 4.19)	0.0787	0.28 ( -0.03, 0.59)	0.0808			
	High volume disease											
	Yes	475	-1.74 ( 0.34)	481	-2.82 ( 0.36)	1.08 ( 0.11, 2.06)	0.0298	0.14 ( 0.01, 0.27)	0.0303		0.7013	
	No	146	-2.22 ( 0.55)	135	-2.94 ( 0.59)	0.72 ( -0.88, 2.31)	0.3779	0.11 ( -0.13, 0.34)	0.3787			
	High risk disease											
	Yes	433	-2.11 ( 0.37)	433	-3.02 ( 0.39)	0.90 ( -0.14, 1.95)	0.0903	0.11 ( -0.02, 0.25)	0.0910		0.8499	
	No	188	-1.31 ( 0.46)	183	-2.38 ( 0.49)	1.07 ( -0.26, 2.39)	0.1147	0.16 ( -0.04, 0.37)	0.1157			

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.4.2

NCCN-FACT FFSI 17 Disease-related symptoms subscale - emotional (DRS-E) Score: Mixed model repeated measures

(full analysis set)

Visit	N* [1]	Darolutamide (N=651)		N* [1]	Placebo (N=654)		Difference of		Hedges' g (95% CI) [2]	p-Value
		LS Mean (SE)			LS Mean (SE)		LS Means (95% CI)	p-Value		
Overall	621	0.35 ( 0.03)		618	0.25 ( 0.04)		0.10 ( 0.01, 0.20)	0.0358	0.12 ( 0.01, 0.23)	0.0360

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 2.4.2.1

NCCN-FACT FFSI 17 Disease-related symptoms subscale - emotional (DRS-E) Score: Mixed model repeated measures - Subgroup analysis

(full analysis set)

Final

Visit	Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Difference of LS Means (95% CI)		p-Value	Hedges' g (95% CI) [2]		p-Value	Interaction p-Value
		N* [1]	LS Mean (SE)	N* [1]	LS Mean (SE)							
Overall	Extent of Disease (eCRF)											
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23	0.19 ( 0.23)	15	0.35 ( 0.29)	-0.16 ( -0.88, 0.56)	0.6578	-0.15 ( -0.80, 0.51)	0.6626	0.3620		
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	489	0.39 ( 0.04)	497	0.25 ( 0.04)	0.14 ( 0.04, 0.25)	0.0089	0.17 ( 0.04, 0.29)	0.0090			
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	109	0.20 ( 0.08)	106	0.22 ( 0.09)	-0.02 ( -0.26, 0.22)	0.8642	-0.02 ( -0.29, 0.24)	0.8642			
	ALP Stratification Factor (eCRF)											
	ALP < ULN	281	0.41 ( 0.05)	272	0.32 ( 0.05)	0.09 ( -0.05, 0.23)	0.1897	0.11 ( -0.06, 0.28)	0.1902	0.8424		
	ALP >= ULN	340	0.29 ( 0.05)	346	0.18 ( 0.05)	0.11 ( -0.02, 0.24)	0.0938	0.13 ( -0.02, 0.28)	0.0947			
	Age (years)											
	<65	233	0.27 ( 0.05)	218	0.14 ( 0.06)	0.13 ( -0.03, 0.29)	0.1134	0.15 ( -0.04, 0.33)	0.1139	0.8812		
	65-74	289	0.38 ( 0.05)	294	0.30 ( 0.05)	0.08 ( -0.06, 0.22)	0.2695	0.09 ( -0.07, 0.25)	0.2705			
	>=75	99	0.44 ( 0.08)	106	0.31 ( 0.08)	0.13 ( -0.09, 0.34)	0.2506	0.16 ( -0.11, 0.43)	0.2534			
	Race											
	White	326	0.26 ( 0.05)	308	0.18 ( 0.05)	0.09 ( -0.05, 0.22)	0.2070	0.10 ( -0.06, 0.26)	0.2068	0.8035		
	Asian	221	0.54 ( 0.06)	239	0.37 ( 0.06)	0.17 ( 0.01, 0.33)	0.0332	0.20 ( 0.01, 0.38)	0.0341			
	Black or African American	24	0.22 ( 0.19)	25	-0.02 ( 0.20)	0.25 ( -0.31, 0.80)	0.3875	0.25 ( -0.31, 0.81)	0.3880			
	Other or not reported	50	0.23 ( 0.11)	46	0.18 ( 0.12)	0.06 ( -0.27, 0.38)	0.7328	0.07 ( -0.33, 0.47)	0.7341			
	Geographical region											
	North America	117	0.40 ( 0.08)	112	0.24 ( 0.09)	0.16 ( -0.07, 0.40)	0.1746	0.18 ( -0.08, 0.44)	0.1761	0.5273		
	Asia Pacific	220	0.53 ( 0.06)	238	0.37 ( 0.06)	0.16 ( 0.01, 0.32)	0.0427	0.19 ( 0.01, 0.37)	0.0437			
	Rest of the World	284	0.20 ( 0.05)	268	0.14 ( 0.05)	0.05 ( -0.09, 0.19)	0.4567	0.06 ( -0.10, 0.23)	0.4568			
	PSA at Baseline											
	PSA < median	304	0.35 ( 0.05)	314	0.17 ( 0.05)	0.17 ( 0.03, 0.31)	0.0142	0.20 ( 0.04, 0.36)	0.0146	0.1348		
	PSA >= median	317	0.35 ( 0.05)	303	0.32 ( 0.05)	0.03 ( -0.11, 0.16)	0.6869	0.03 ( -0.13, 0.19)	0.6869			
	ECOG at Baseline											
	0	443	0.38 ( 0.04)	441	0.32 ( 0.04)	0.06 ( -0.05, 0.18)	0.2734	0.07 ( -0.06, 0.21)	0.2738	0.2237		
	1	178	0.27 ( 0.06)	175	0.07 ( 0.07)	0.19 ( 0.02, 0.37)	0.0318	0.23 ( 0.02, 0.44)	0.0326			
	Gleason score											
	<8	115	0.44 ( 0.08)	111	0.34 ( 0.08)	0.10 ( -0.12, 0.31)	0.3667	0.12 ( -0.14, 0.38)	0.3684	0.9046		
	>=8	482	0.33 ( 0.04)	487	0.25 ( 0.04)	0.08 ( -0.03, 0.19)	0.1333	0.10 ( -0.03, 0.22)	0.1338			
	Metastases at initial diagnosis											
	Yes	534	0.33 ( 0.04)	535	0.23 ( 0.04)	0.11 ( 0.01, 0.21)	0.0383	0.13 ( 0.01, 0.25)	0.0387	0.7338		
	No	80	0.49 ( 0.09)	77	0.43 ( 0.10)	0.06 ( -0.21, 0.33)	0.6674	0.07 ( -0.24, 0.38)	0.6685			
	High volume disease											
	Yes	475	0.31 ( 0.04)	483	0.19 ( 0.04)	0.12 ( 0.01, 0.23)	0.0302	0.14 ( 0.01, 0.27)	0.0306	0.4707		
	No	146	0.47 ( 0.07)	135	0.43 ( 0.07)	0.04 ( -0.16, 0.24)	0.7092	0.04 ( -0.19, 0.28)	0.7097			
	High risk disease											
	Yes	433	0.31 ( 0.04)	434	0.21 ( 0.04)	0.10 ( -0.02, 0.22)	0.0900	0.12 ( -0.02, 0.25)	0.0904	0.9934		
	No	188	0.44 ( 0.06)	184	0.34 ( 0.06)	0.10 ( -0.07, 0.27)	0.2404	0.12 ( -0.08, 0.33)	0.2415			

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.4.3  
 NCCN-FACT FPSI 17 Treatment side effects subscale (TSE) Score: Mixed model repeated measures  
 (full analysis set)

Final

Visit	N* [1]	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Difference of		Hedges' g (95% CI) [2]	p-Value
		LS Mean (SE)		LS Mean (SE)		LS Means (95% CI)			
Overall	621	-0.64 ( 0.06)		-0.82 ( 0.07)		0.18 ( 0.00, 0.36)	0.0443	0.11 ( 0.00, 0.23)	0.0445

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures  
 NCCN-FACT FPSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.  
 [1] N\* displays number of participants included in the mixed model.  
 [2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 2.4.3.1  
 NCCN-FACT FFSI 17 Treatment side effects subscale (TSE) Score: Mixed model repeated measures - Subgroup analysis  
 (full analysis set)

Final

Visit	Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Difference of LS Means (95% CI)		p-Value	Hedges' g (95% CI) [2]		p-Value	Interaction p-Value
		N* [1]	LS Mean (SE)	N* [1]	LS Mean (SE)							
Overall	Extent of Disease (eCRF)											
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23	-1.30 ( 0.29)	15	-1.12 ( 0.38)	-0.18 ( -1.12, 0.76)	0.7060	-0.12 ( -0.78, 0.53)	0.7090	0.5963		
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	489	-0.62 ( 0.07)	496	-0.84 ( 0.07)	0.22 ( 0.03, 0.42)	0.0232	0.14 ( 0.02, 0.27)	0.0235			
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	109	-0.57 ( 0.17)	105	-0.63 ( 0.18)	0.05 ( -0.43, 0.53)	0.8291	0.03 ( -0.24, 0.30)	0.8294			
	ALP Stratification Factor (eCRF)											
	ALP < ULN	281	-0.81 ( 0.09)	272	-0.92 ( 0.09)	0.11 ( -0.15, 0.36)	0.4178	0.07 ( -0.10, 0.24)	0.4181	0.4210		
	ALP >= ULN	340	-0.47 ( 0.09)	344	-0.73 ( 0.09)	0.25 ( 0.01, 0.50)	0.0446	0.15 ( 0.00, 0.30)	0.0453			
	Age (years)											
	<65	233	-0.69 ( 0.11)	217	-0.90 ( 0.12)	0.20 ( -0.11, 0.52)	0.2003	0.12 ( -0.06, 0.31)	0.2003	0.9416		
	65-74	289	-0.64 ( 0.09)	294	-0.83 ( 0.09)	0.19 ( -0.05, 0.44)	0.1243	0.13 ( -0.04, 0.29)	0.1253			
	>=75	99	-0.50 ( 0.15)	105	-0.62 ( 0.16)	0.11 ( -0.32, 0.55)	0.6027	0.07 ( -0.20, 0.35)	0.6048			
	Race											
	White	326	-0.70 ( 0.09)	306	-0.80 ( 0.09)	0.10 ( -0.15, 0.35)	0.4558	0.06 ( -0.10, 0.22)	0.4557	0.5608		
	Asian	221	-0.49 ( 0.10)	239	-0.73 ( 0.10)	0.24 ( -0.04, 0.52)	0.0944	0.16 ( -0.03, 0.34)	0.0957			
	Black or African American	24	-0.48 ( 0.33)	25	-1.23 ( 0.36)	0.75 ( -0.21, 1.72)	0.1266	0.43 ( -0.14, 1.00)	0.1373			
	Other or not reported	50	-0.93 ( 0.24)	46	-1.22 ( 0.25)	0.29 ( -0.39, 0.96)	0.4103	0.17 ( -0.23, 0.57)	0.4149			
	Geographical region											
	North America	117	-0.79 ( 0.15)	112	-0.67 ( 0.16)	-0.12 ( -0.55, 0.32)	0.6048	-0.07 ( -0.33, 0.19)	0.6046	0.3185		
	Asia Pacific	220	-0.48 ( 0.10)	238	-0.72 ( 0.10)	0.24 ( -0.05, 0.52)	0.1017	0.15 ( -0.03, 0.34)	0.1030			
	Rest of the World	284	-0.70 ( 0.09)	266	-0.97 ( 0.10)	0.27 ( 0.00, 0.53)	0.0487	0.17 ( 0.00, 0.34)	0.0489			
	PSA at Baseline											
	PSA < median	304	-0.70 ( 0.09)	314	-0.85 ( 0.10)	0.16 ( -0.11, 0.42)	0.2441	0.09 ( -0.06, 0.25)	0.2448	0.7825		
	PSA >= median	317	-0.59 ( 0.08)	301	-0.79 ( 0.09)	0.21 ( -0.03, 0.45)	0.0935	0.14 ( -0.02, 0.29)	0.0938			
	ECOG at Baseline											
	0	443	-0.72 ( 0.07)	441	-0.82 ( 0.08)	0.09 ( -0.12, 0.31)	0.3786	0.06 ( -0.07, 0.19)	0.3787	0.1355		
	1	178	-0.41 ( 0.11)	173	-0.80 ( 0.12)	0.39 ( 0.06, 0.72)	0.0189	0.25 ( 0.04, 0.46)	0.0194			
	Gleason score											
	<8	115	-0.69 ( 0.14)	110	-0.78 ( 0.15)	0.09 ( -0.31, 0.49)	0.6483	0.06 ( -0.20, 0.32)	0.6489	0.7648		
	>=8	482	-0.65 ( 0.07)	486	-0.81 ( 0.07)	0.16 ( -0.04, 0.36)	0.1212	0.10 ( -0.03, 0.23)	0.1219			
	Metastases at initial diagnosis											
	Yes	534	-0.62 ( 0.07)	533	-0.81 ( 0.07)	0.19 ( -0.00, 0.38)	0.0544	0.12 ( -0.00, 0.24)	0.0547	0.6705		
	No	80	-0.73 ( 0.17)	77	-0.80 ( 0.18)	0.07 ( -0.41, 0.56)	0.7608	0.05 ( -0.26, 0.36)	0.7612			
	High volume disease											
	Yes	475	-0.56 ( 0.07)	481	-0.76 ( 0.08)	0.19 ( -0.01, 0.40)	0.0656	0.12 ( -0.01, 0.25)	0.0660	0.8932		
	No	146	-0.84 ( 0.12)	135	-1.01 ( 0.13)	0.17 ( -0.18, 0.51)	0.3553	0.11 ( -0.12, 0.34)	0.3560			
	High risk disease											
	Yes	433	-0.61 ( 0.08)	433	-0.79 ( 0.08)	0.19 ( -0.03, 0.41)	0.0984	0.11 ( -0.02, 0.25)	0.0989	0.9370		
	No	188	-0.70 ( 0.10)	183	-0.87 ( 0.11)	0.17 ( -0.12, 0.46)	0.2427	0.12 ( -0.08, 0.32)	0.2437			

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures  
 NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy  
 ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group  
 Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.  
 [1] N\* displays number of participants included in the mixed model.  
 [2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 2.4.4

NCCN-FACT FFSI 17 Function and well-being subscale (FWB) Score: Mixed model repeated measures (full analysis set)

Visit	N* [1]	Darolutamide (N=651)		N* [1]	Placebo (N=654)		Difference of		Hedges' g (95% CI) [2]	p-Value
		LS Mean (SE)			LS Mean (SE)		LS Means (95% CI)	p-Value		
Overall	621	-0.06 ( 0.06)		617	-0.13 ( 0.06)		0.07 ( -0.10, 0.24)	0.4374	0.04 ( -0.07, 0.16)	0.4377

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 2.4.4.1

NCCN-FACT FFSI 17 Function and well-being subscale (FWB) Score: Mixed model repeated measures - Subgroup analysis

(full analysis set)

Final

Visit	Subgroup Level	Darolutamide (N=651)		Placebo (N=654)		Difference of LS Means (95% CI)		p-Value	Hedges' g (95% CI) [2]		p-Value	Interaction p-Value
		N* [1]	LS Mean (SE)	N* [1]	LS Mean (SE)							
Overall	Extent of Disease (eCRF)											
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23	-0.15 ( 0.26)	15	0.48 ( 0.33)	-0.64 ( -1.47, 0.19)	0.1326	-0.49 ( -1.16, 0.17)	0.1427	0.2207		
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	489	-0.10 ( 0.07)	496	-0.21 ( 0.07)	0.10 ( -0.09, 0.30)	0.2913	0.07 ( -0.06, 0.19)	0.2919			
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	109	0.13 ( 0.15)	106	0.14 ( 0.16)	-0.01 ( -0.44, 0.42)	0.9614	-0.01 ( -0.27, 0.26)	0.9614			
	ALP Stratification Factor (eCRF)											
	ALP < ULN	281	-0.15 ( 0.09)	272	-0.17 ( 0.09)	0.01 ( -0.24, 0.26)	0.9085	0.01 ( -0.16, 0.18)	0.9085	0.5934		
	ALP >= ULN	340	0.02 ( 0.08)	345	-0.09 ( 0.09)	0.11 ( -0.13, 0.35)	0.3749	0.07 ( -0.08, 0.22)	0.3758			
	Age (years)											
	<65	233	0.12 ( 0.10)	218	0.15 ( 0.11)	-0.03 ( -0.32, 0.26)	0.8281	-0.02 ( -0.21, 0.16)	0.8280	0.6091		
	65-74	289	-0.12 ( 0.09)	294	-0.27 ( 0.09)	0.16 ( -0.09, 0.40)	0.2097	0.10 ( -0.06, 0.27)	0.2107			
	>=75	99	-0.34 ( 0.16)	105	-0.36 ( 0.17)	0.02 ( -0.44, 0.49)	0.9227	0.01 ( -0.26, 0.29)	0.9231			
	Race											
	White	326	0.10 ( 0.08)	307	-0.01 ( 0.09)	0.12 ( -0.12, 0.36)	0.3382	0.08 ( -0.08, 0.23)	0.3382	0.5676		
	Asian	221	-0.28 ( 0.11)	239	-0.32 ( 0.11)	0.05 ( -0.25, 0.35)	0.7622	0.03 ( -0.15, 0.21)	0.7629			
	Black or African American	24	0.50 ( 0.30)	25	1.02 ( 0.32)	-0.53 ( -1.39, 0.34)	0.2308	-0.34 ( -0.90, 0.23)	0.2427			
	Other or not reported	50	-0.35 ( 0.18)	46	-0.39 ( 0.20)	0.03 ( -0.50, 0.56)	0.9024	0.02 ( -0.38, 0.43)	0.9031			
	Geographical region											
	North America	117	0.27 ( 0.13)	112	0.09 ( 0.14)	0.18 ( -0.18, 0.55)	0.3262	0.13 ( -0.13, 0.39)	0.3274	0.7739		
	Asia Pacific	220	-0.30 ( 0.11)	238	-0.35 ( 0.11)	0.05 ( -0.25, 0.36)	0.7208	0.03 ( -0.15, 0.22)	0.7217			
	Rest of the World	284	-0.00 ( 0.09)	267	-0.03 ( 0.09)	0.02 ( -0.23, 0.28)	0.8609	0.01 ( -0.15, 0.18)	0.8609			
	PSA at Baseline											
	PSA < median	304	-0.16 ( 0.09)	314	-0.12 ( 0.09)	-0.04 ( -0.29, 0.21)	0.7425	-0.03 ( -0.18, 0.13)	0.7430	0.1851		
	PSA >= median	317	0.04 ( 0.08)	302	-0.15 ( 0.09)	0.19 ( -0.05, 0.43)	0.1165	0.13 ( -0.03, 0.28)	0.1167			
	ECOG at Baseline											
	0	443	-0.09 ( 0.07)	441	-0.15 ( 0.08)	0.06 ( -0.14, 0.27)	0.5352	0.04 ( -0.09, 0.17)	0.5355	0.9572		
	1	178	0.02 ( 0.11)	174	-0.06 ( 0.12)	0.08 ( -0.25, 0.40)	0.6535	0.05 ( -0.16, 0.26)	0.6539			
	Gleason score											
	<8	115	0.18 ( 0.12)	110	0.10 ( 0.13)	0.08 ( -0.28, 0.44)	0.6670	0.06 ( -0.20, 0.32)	0.6675	0.8928		
	>=8	482	-0.15 ( 0.07)	487	-0.20 ( 0.07)	0.05 ( -0.15, 0.25)	0.6219	0.03 ( -0.09, 0.16)	0.6224			
	Metastases at initial diagnosis											
	Yes	534	-0.09 ( 0.07)	534	-0.14 ( 0.07)	0.04 ( -0.15, 0.23)	0.6506	0.03 ( -0.09, 0.15)	0.6508	0.4315		
	No	80	0.03 ( 0.15)	77	-0.21 ( 0.17)	0.24 ( -0.21, 0.68)	0.2952	0.17 ( -0.15, 0.48)	0.2977			
	High volume disease											
	Yes	475	-0.10 ( 0.07)	482	-0.19 ( 0.07)	0.09 ( -0.11, 0.29)	0.3855	0.06 ( -0.07, 0.18)	0.3863	0.7119		
	No	146	0.06 ( 0.12)	135	0.05 ( 0.13)	0.01 ( -0.34, 0.37)	0.9498	0.01 ( -0.23, 0.24)	0.9499			
	High risk disease											
	Yes	433	-0.15 ( 0.08)	434	-0.21 ( 0.08)	0.06 ( -0.15, 0.28)	0.5559	0.04 ( -0.09, 0.17)	0.5564	0.9166		
	No	188	0.12 ( 0.10)	183	0.04 ( 0.11)	0.08 ( -0.21, 0.37)	0.5742	0.06 ( -0.15, 0.26)	0.5746			

N=Number of participants; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; LS: Least Squares; MMRM: mixed model with repeated measures

NCCN-FACT FFSI 17=National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

ALP=Alkaline phosphatase; eCRF=Electronic case report form; ULN=Upper limit of normal; PSA=Prostate-specific antigen; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix for a MMRM with an intercept term, treatment, time, treatment-by-time, and baseline as covariate.

[1] N\* displays number of participants included in the mixed model.

[2] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.1.1  
 Treatment duration and observation time for Safety  
 (safety analysis set)

Final

		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)	Total (N=1302)
Treatment Duration[1]	n (missing)	652 ( 0)	650 ( 0)	1302 ( 0)
	Mean (SD)	31.85 ( 16.76)	22.19 ( 15.35)	27.03 ( 16.78)
	Median	40.98	16.69	24.10
	Q1, Q3	16.59, 46.21	9.43, 36.86	11.40, 44.19
	Min, Max	0.13, 56.50	0.26, 55.78	0.13, 56.50
Safety Observation Time[2]	n (missing)	652 ( 0)	650 ( 0)	1302 ( 0)
	Mean (SD)	32.31 ( 16.40)	22.91 ( 15.09)	27.62 ( 16.44)
	Median	41.33	17.64	25.03
	Q1, Q3	17.33, 46.29	10.35, 37.81	12.32, 44.32
	Min, Max	0.56, 56.47	0.79, 55.75	0.56, 56.47

N=Number of participants; n=Number of participants with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum  
 [1] (day of last dose of study drug minus day of first dose of study drug + 1) / 30.44. Dose interruptions and dose delays are included.  
 [2] (min(day of last dose of study drug + 30, death date, last known alive date, cutoff date) minus day of first dose of study drug) / 30.44  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
<b>Investigations</b>	18 ( 2.8)	18 ( 2.8)
Alanine aminotransferase increased	8 ( 1.2)	3 ( 0.5)
Aspartate aminotransferase increased	7 ( 1.1)	4 ( 0.6)
Neutrophil count decreased	6 ( 0.9)	3 ( 0.5)
White blood cell count decreased	1 ( 0.2)	6 ( 0.9)
Blood alkaline phosphatase increased	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Weight increased	0 ( 0.0)	3 ( 0.5)
Blood bilirubin increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Blood creatinine increased	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Electrocardiogram T wave biphasic	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Platelet count decreased	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	14 ( 2.1)	18 ( 2.8)
Fatigue	3 ( 0.5)	4 ( 0.6)
Malaise	3 ( 0.5)	4 ( 0.6)
Oedema peripheral	2 ( 0.3)	3 ( 0.5)
General physical health deterioration	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Pain	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Death	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Pyrexia	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Sudden death	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Asthenia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Peripheral swelling	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	13 ( 2.0)	17 ( 2.6)
Bone pain	2 ( 0.3)	9 ( 1.4)
Arthralgia	3 ( 0.5)	2 ( 0.3)
Back pain	2 ( 0.3)	3 ( 0.5)
Muscular weakness	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Pain in extremity	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Coccydynia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Groin pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Mobility decreased	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pathological fracture	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rheumatoid arthritis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Sacral pain	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Spinal pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	11 ( 1.7)	17 ( 2.6)
Interstitial lung disease	2 ( 0.3)	5 ( 0.8)
Dyspnoea	1 ( 0.2)	4 ( 0.6)
Pneumonitis	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Pulmonary embolism	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Cough	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Hypoxia	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Acute respiratory distress syndrome	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Bronchitis chronic	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Haemoptysis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pneumothorax	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Respiratory distress	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Respiratory failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Sneezing	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Wheezing	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	16 ( 2.5)	9 ( 1.4)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Tumour pain	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Cancer pain	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Pancreatic carcinoma	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Brain neoplasm malignant	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cholangiocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hepatocellular carcinoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Metastases to central nervous system	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Metastatic malignant melanoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Myelofibrosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Neuroendocrine carcinoma of the bladder	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Neuroendocrine tumour of the lung	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Oesophageal adenocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Oesophageal carcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rectal adenocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rectal cancer	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Small intestine adenocarcinoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Squamous cell carcinoma of lung	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Transitional cell carcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Blood and lymphatic system disorders	11 ( 1.7)	13 ( 2.0)
Neutropenia	4 ( 0.6)	5 ( 0.8)
Febrile neutropenia	3 ( 0.5)	5 ( 0.8)
Anaemia	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Granulocytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pancytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Thrombocytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nervous system disorders	11 ( 1.7)	13 ( 2.0)
Peripheral sensory neuropathy	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Neuropathy peripheral	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Spinal cord compression	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Cerebrovascular accident	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Paraplegia	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Cerebral ischaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Cognitive disorder	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Dementia Alzheimer's type	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Dysgeusia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Headache	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hypoaesthesia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyporeflexia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Lethargy	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Paraparesis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Parkinson's disease	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Peripheral motor neuropathy	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Subarachnoid haemorrhage	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Infections and infestations	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
Pneumonia	3 ( 0.5)	5 ( 0.8)
COVID-19 pneumonia	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Diverticulitis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Sepsis	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
COVID-19	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Osteomyelitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pulmonary sepsis	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Septic shock	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Sinusitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Upper respiratory tract infection	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	9 ( 1.4)	4 ( 0.6)
Acute myocardial infarction	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Cardiac arrest	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Myocardial infarction	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Cardiac disorder	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardiac failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Cardiac failure acute	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardio-respiratory arrest	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardiomyopathy	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Coronary artery disease	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Left ventricular dysfunction	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Left ventricular failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Myocardial ischaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 ( 1.7)	1 ( 0.2)
Rash maculo-papular	3 ( 0.5)	0 ( 0.0)
Rash	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Alopecia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Drug eruption	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Erythema	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nail disorder	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Onychomadesis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rash erythematous	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rash follicular	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Skin ulcer	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Renal and urinary disorders	5 ( 0.8)	6 ( 0.9)
Acute kidney injury	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Renal failure	0 ( 0.0)	3 ( 0.5)
Dysuria	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hydronephrosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Urinary bladder haemorrhage	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Urinary retention	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Urinary tract obstruction	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gastrointestinal disorders	4 ( 0.6)	6 ( 0.9)
Diarrhoea	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Vomiting	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Abdominal pain	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Constipation	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Dyspepsia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gastric ulcer	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastric ulcer perforation	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastrointestinal toxicity	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastroesophageal reflux disease	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Intestinal obstruction	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nausea	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Stomatitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Vascular disorders	4 ( 0.6)	4 ( 0.6)
Hot flush	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Hypertension	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Phlebitis	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Aortic aneurysm	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Arteriosclerosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Flushing	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hepatobiliary disorders	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Hepatic function abnormal	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Biliary obstruction	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Drug-induced liver injury	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperbilirubinaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hypertransaminasaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Metabolism and nutrition disorders	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)
Dehydration	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Cachexia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperferritinaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperglycaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hyponatraemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Eye disorders	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Diplopia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Retinopathy	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Visual impairment	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Immune system disorders	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Anaphylactic reaction	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Spinal compression fracture	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Anaesthetic complication cardiac	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Reproductive system and breast disorders	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Balanoposthitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gynaecomastia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Pelvic pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Ear and labyrinth disorders	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Vertigo	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.1  
 Summary of Adverse Events  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Number of censored patients, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 ( 0.5, 0.6)	0.5 ( 0.5, 0.6)
75%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.9, 1.0)	0.9 ( 0.8, 1.0)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.967	
95% CI	0.867, 1.078	
p-value	0.5312	
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.606, 9.147	
p-value	0.2160	
Relative Risk	1.006	
95% CI	0.997, 1.016	
p-value	0.2030	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.003, 0.016	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.1.1  
 Summary of Adverse Events - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

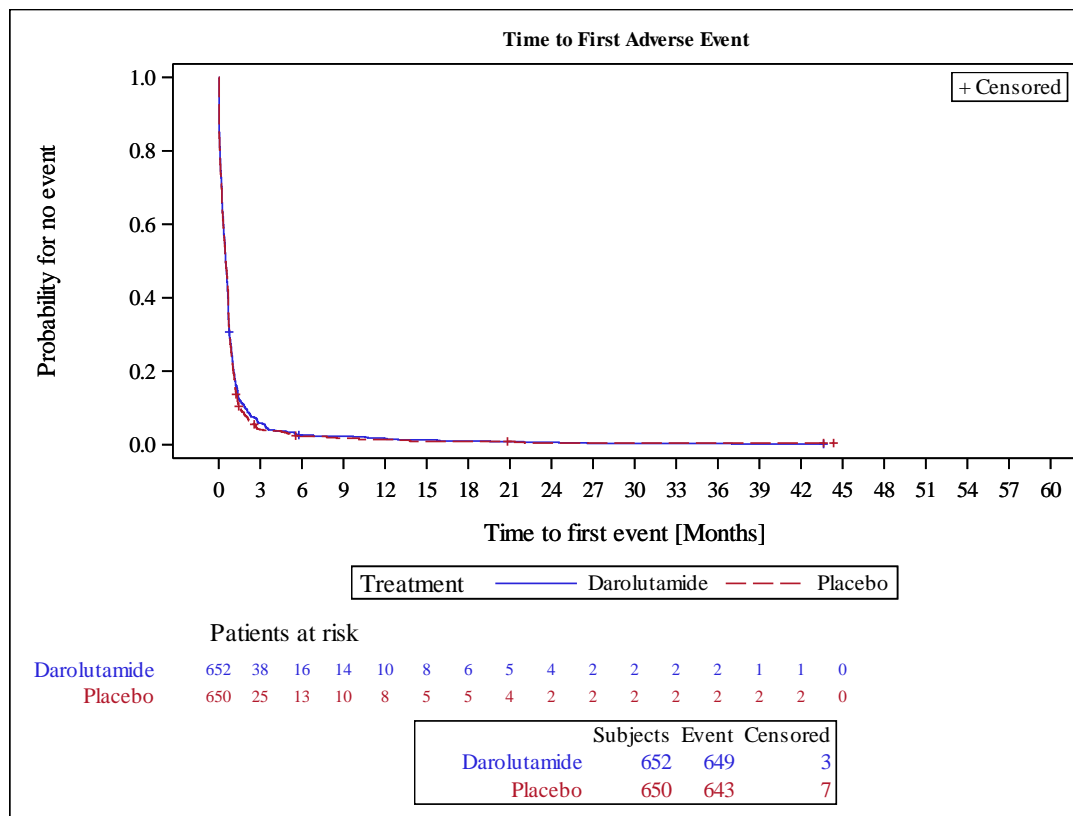
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.6911
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23/ 23 (100.0)	15/ 15 (100.0)	1.341	( 0.685, 2.624)	0.3750	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	516/518 ( 99.6)	513/518 ( 99.0)	0.965	( 0.854, 1.091)	0.5544	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	110/111 ( 99.1)	115/117 ( 98.3)	0.900	( 0.690, 1.174)	0.4187	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4485
ALP < ULN	290/290 (100.0)	284/288 ( 98.6)	1.015	( 0.862, 1.196)	0.8486	
ALP >= ULN	359/362 ( 99.2)	359/362 ( 99.2)	0.930	( 0.803, 1.077)	0.3189	
Age (years)						0.5937
<65	242/243 ( 99.6)	230/232 ( 99.1)	1.003	( 0.837, 1.202)	0.9753	
65-74	302/303 ( 99.7)	301/305 ( 98.7)	0.983	( 0.838, 1.153)	0.8258	
>=75	105/106 ( 99.1)	112/113 ( 99.1)	0.838	( 0.641, 1.096)	0.1860	
Race						0.3442
White	343/345 ( 99.4)	328/331 ( 99.1)	0.938	( 0.806, 1.092)	0.3942	
Asian	230/231 ( 99.6)	240/243 ( 98.8)	0.957	( 0.798, 1.147)	0.6220	
Black or African American	26/ 26 (100.0)	27/ 28 ( 96.4)	0.878	( 0.507, 1.523)	0.6176	
Other or not reported	50/ 50 (100.0)	48/ 48 (100.0)	1.316	( 0.881, 1.966)	0.1523	
Geographical region						0.7172
North America	125/125 (100.0)	116/117 ( 99.1)	0.892	( 0.691, 1.153)	0.3519	
Asia Pacific	229/230 ( 99.6)	239/242 ( 98.8)	0.955	( 0.796, 1.145)	0.6063	
Rest of the World	295/297 ( 99.3)	288/291 ( 99.0)	0.980	( 0.833, 1.153)	0.8019	
PSA at Baseline						0.8848
PSA < median	314/316 ( 99.4)	331/333 ( 99.4)	0.968	( 0.829, 1.130)	0.6655	
PSA >= median	335/336 ( 99.7)	311/316 ( 98.4)	0.978	( 0.838, 1.142)	0.7747	
ECOG at Baseline						0.0467
0	463/466 ( 99.4)	455/461 ( 98.7)	1.037	( 0.911, 1.180)	0.5702	
1	186/186 (100.0)	186/187 ( 99.5)	0.807	( 0.657, 0.992)	0.0334	
Gleason score						0.9352
<8	122/122 (100.0)	118/118 (100.0)	0.996	( 0.772, 1.285)	0.9743	
>=8	503/506 ( 99.4)	505/512 ( 98.6)	0.972	( 0.859, 1.100)	0.6458	
Metastases at initial diagnosis						0.1954
Yes	556/559 ( 99.5)	556/562 ( 98.9)	0.935	( 0.831, 1.052)	0.2475	
No	86/ 86 (100.0)	81/ 82 ( 98.8)	1.165	( 0.858, 1.581)	0.3105	
High volume disease						0.8071
Yes	496/498 ( 99.6)	500/506 ( 98.8)	0.973	( 0.859, 1.102)	0.6565	
No	153/154 ( 99.4)	143/144 ( 99.3)	0.956	( 0.761, 1.202)	0.6913	
High risk disease						0.9921
Yes	450/453 ( 99.3)	451/457 ( 98.7)	0.966	( 0.848, 1.101)	0.5922	
No	199/199 (100.0)	192/193 ( 99.5)	0.973	( 0.797, 1.187)	0.7787	
Concomitant statin use						0.8886
Yes	467/469 ( 99.6)	473/480 ( 98.5)	0.960	( 0.845, 1.091)	0.5194	
No	182/183 ( 99.5)	170/170 (100.0)	0.968	( 0.785, 1.195)	0.7567	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

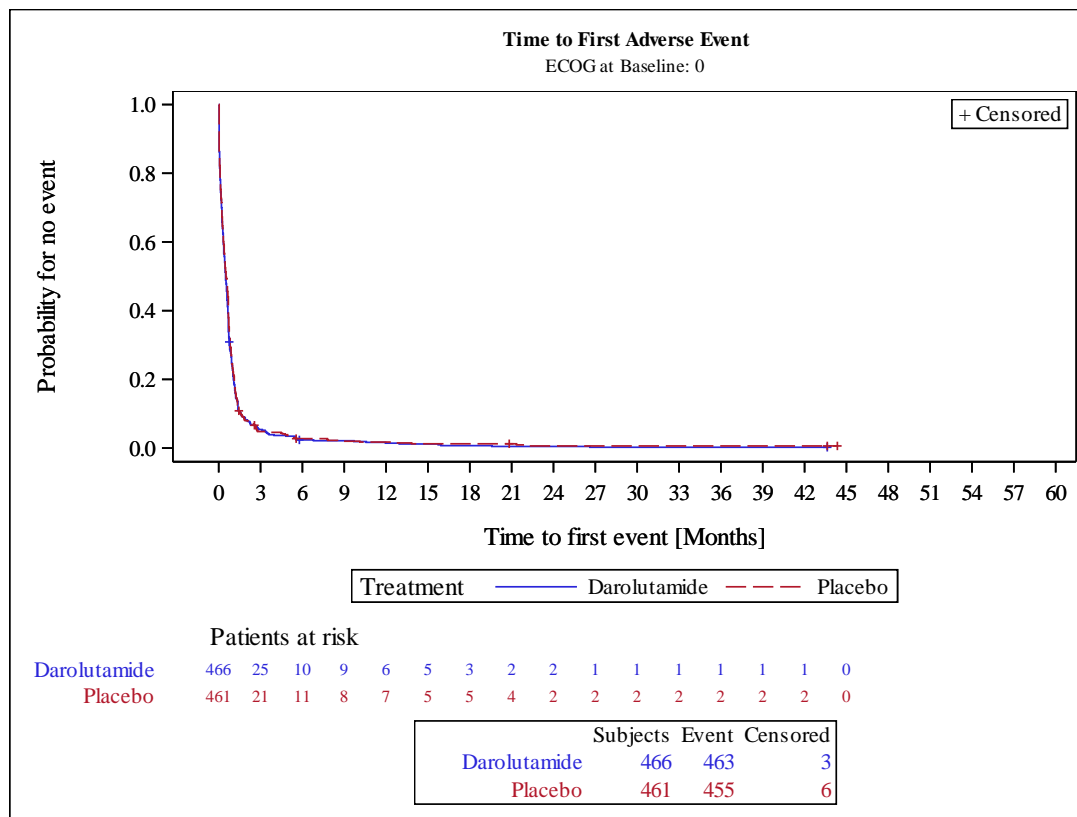


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

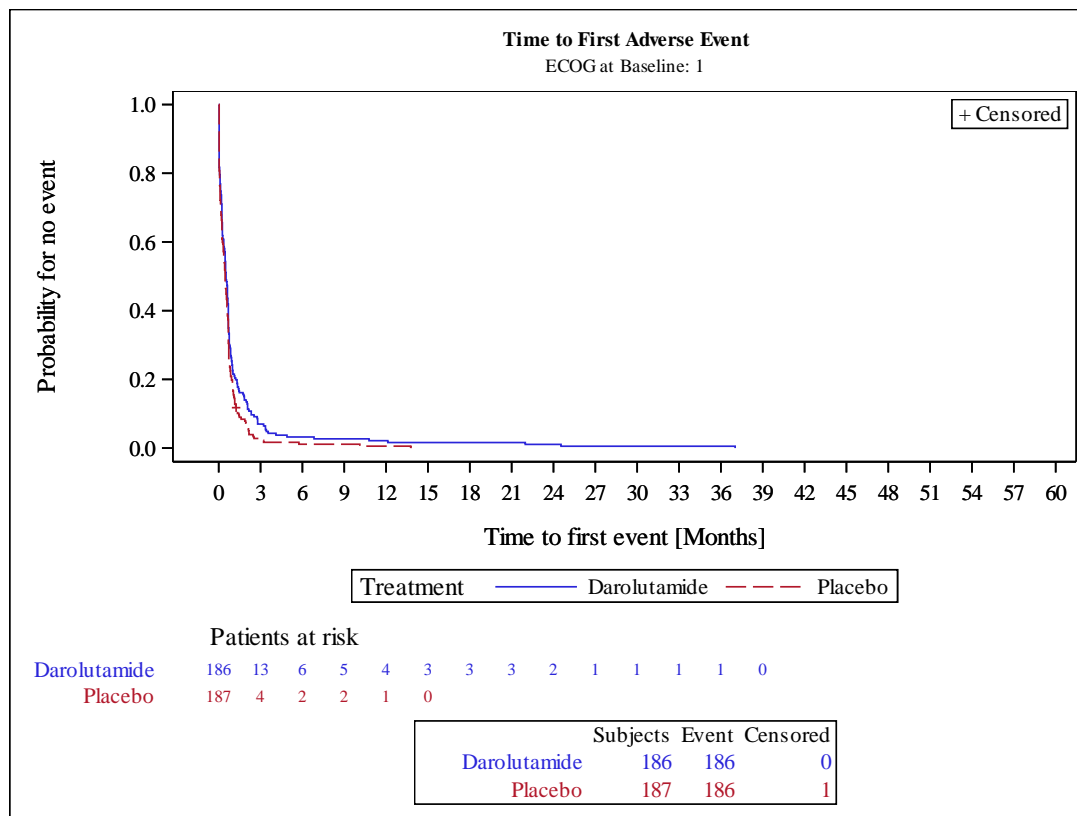


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.2  
 Summary of Adverse Events (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final

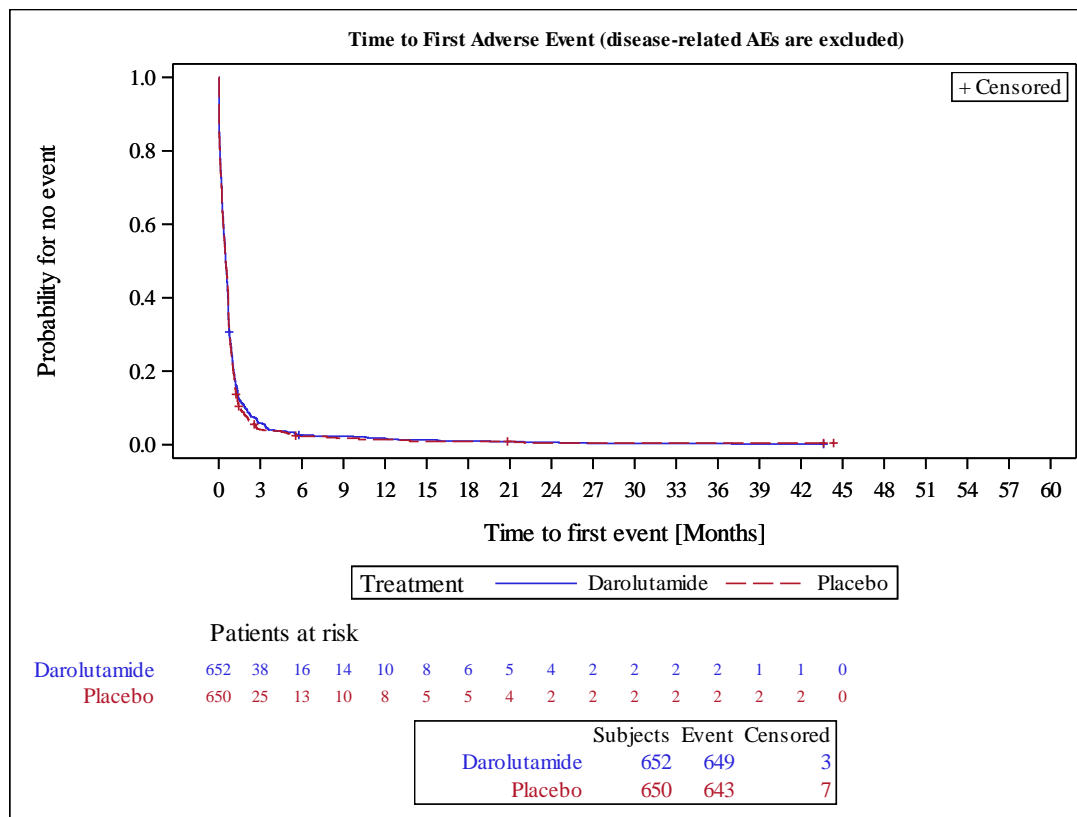
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Number of censored patients, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 ( 0.5, 0.6)	0.5 ( 0.5, 0.6)
75%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.9, 1.0)	0.9 ( 0.8, 1.0)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.967	
95% CI	0.867, 1.079	
p-value	0.5371	
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.606, 9.147	
p-value	0.2160	
Relative Risk	1.006	
95% CI	0.997, 1.016	
p-value	0.2030	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.003, 0.016	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.2.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.3  
 Summary of Serious Adverse Events  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	292 ( 44.8)	275 ( 42.3)
Number of censored patients, n (%)	360 ( 55.2)	375 ( 57.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	6.2 ( 4.3, 8.2)	5.2 ( 3.7, 7.1)
Median (95% CI)	45.6 (34.9, NE)	40.0 (28.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.938	
95% CI	0.795, 1.107	
p-value	0.4471	
Odds Ratio	1.106	
95% CI	0.888, 1.377	
p-value	0.3674	
Relative Risk	1.059	
95% CI	0.935, 1.198	
p-value	0.3675	
Risk Difference	0.025	
95% CI	-0.029, 0.079	
p-value	0.3672	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.3.1

Summary of Serious Adverse Events - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
				(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.0387
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	14/ 23 ( 60.9)	8/ 15 ( 53.3)	1.304	( 0.543, 3.134)	0.5512	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	234/518 ( 45.2)	205/518 ( 39.6)	1.037	( 0.859, 1.252)	0.7067	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	44/111 ( 39.6)	62/117 ( 53.0)	0.568	( 0.385, 0.838)	0.0039	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0431
ALP < ULN	135/290 ( 46.6)	113/288 ( 39.2)	1.135	( 0.883, 1.458)	0.3200	
ALP >= ULN	157/362 ( 43.4)	162/362 ( 44.8)	0.790	( 0.633, 0.987)	0.0373	
Age (years)						0.0770
<65	82/243 ( 33.7)	89/232 ( 38.4)	0.735	( 0.543, 0.994)	0.0450	
65-74	152/303 ( 50.2)	125/305 ( 41.0)	1.149	( 0.906, 1.457)	0.2494	
>=75	58/106 ( 54.7)	61/113 ( 54.0)	0.857	( 0.597, 1.230)	0.4025	
Race						0.3731
White	141/345 ( 40.9)	141/331 ( 42.6)	0.820	( 0.649, 1.037)	0.0973	
Asian	120/231 ( 51.9)	109/243 ( 44.9)	1.079	( 0.832, 1.400)	0.5648	
Black or African American	11/ 26 ( 42.3)	7/ 28 ( 25.0)	1.322	( 0.503, 3.475)	0.5699	
Other or not reported	20/ 50 ( 40.0)	18/ 48 ( 37.5)	1.009	( 0.531, 1.917)	0.9793	
Geographical region						0.2610
North America	55/125 ( 44.0)	44/117 ( 37.6)	1.021	( 0.684, 1.523)	0.9207	
Asia Pacific	121/230 ( 52.6)	110/242 ( 45.5)	1.084	( 0.837, 1.405)	0.5391	
Rest of the World	116/297 ( 39.1)	121/291 ( 41.6)	0.799	( 0.618, 1.032)	0.0844	
PSA at Baseline						0.0282
PSA < median	147/316 ( 46.5)	129/333 ( 38.7)	1.139	( 0.898, 1.444)	0.2817	
PSA >= median	145/336 ( 43.2)	146/316 ( 46.2)	0.767	( 0.608, 0.966)	0.0240	
ECOG at Baseline						0.1702
0	205/466 ( 44.0)	185/461 ( 40.1)	0.998	( 0.817, 1.219)	0.9861	
1	87/186 ( 46.8)	90/187 ( 48.1)	0.801	( 0.596, 1.078)	0.1414	
Gleason score						0.9407
<8	52/122 ( 42.6)	50/118 ( 42.4)	0.942	( 0.639, 1.390)	0.7640	
>=8	230/506 ( 45.5)	219/512 ( 42.8)	0.926	( 0.768, 1.115)	0.4164	
Metastases at initial diagnosis						0.8610
Yes	252/559 ( 45.1)	237/562 ( 42.2)	0.931	( 0.779, 1.113)	0.4342	
No	37/ 86 ( 43.0)	34/ 82 ( 41.5)	1.010	( 0.634, 1.611)	0.9654	
High volume disease						0.4371
Yes	226/498 ( 45.4)	220/506 ( 43.5)	0.897	( 0.744, 1.081)	0.2532	
No	66/154 ( 42.9)	55/144 ( 38.2)	1.081	( 0.755, 1.549)	0.6684	
High risk disease						0.7306
Yes	205/453 ( 45.3)	196/457 ( 42.9)	0.905	( 0.743, 1.102)	0.3221	
No	87/199 ( 43.7)	79/193 ( 40.9)	1.000	( 0.737, 1.357)	0.9986	
Concomitant statin use						0.4647
Yes	190/469 ( 40.5)	190/480 ( 39.6)	0.893	( 0.729, 1.093)	0.2713	
No	102/183 ( 55.7)	85/170 ( 50.0)	1.020	( 0.764, 1.361)	0.8946	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

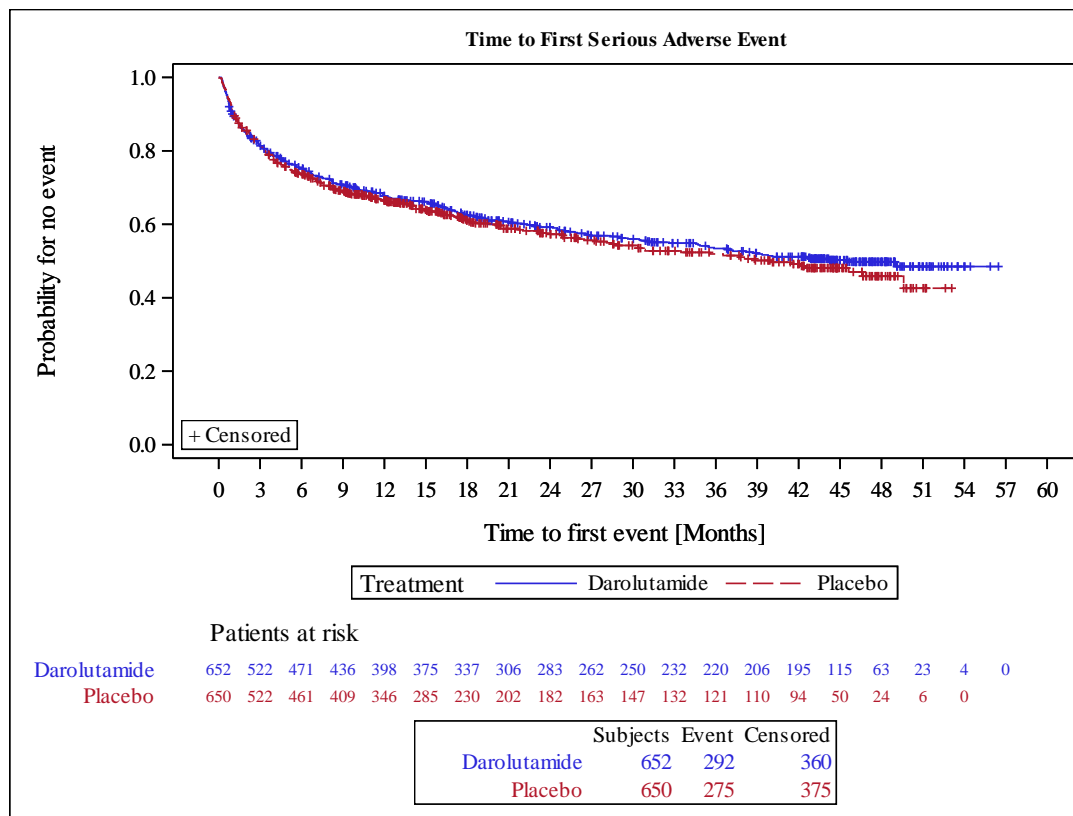
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

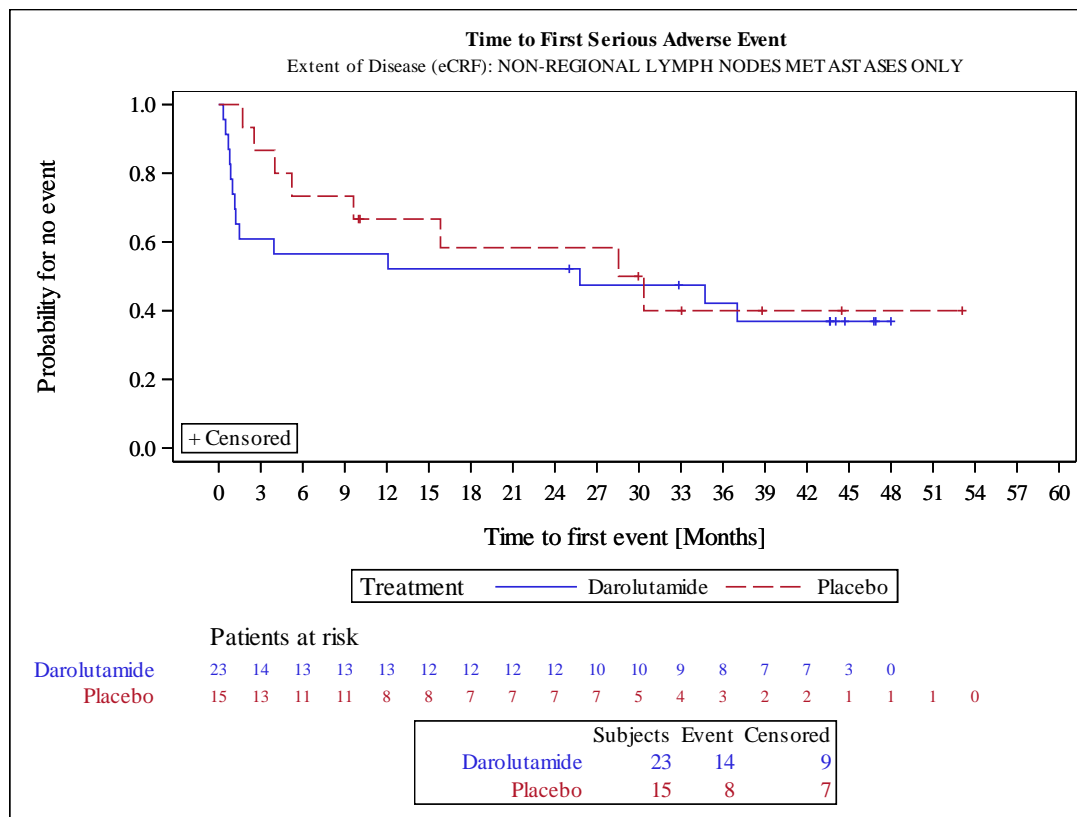


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

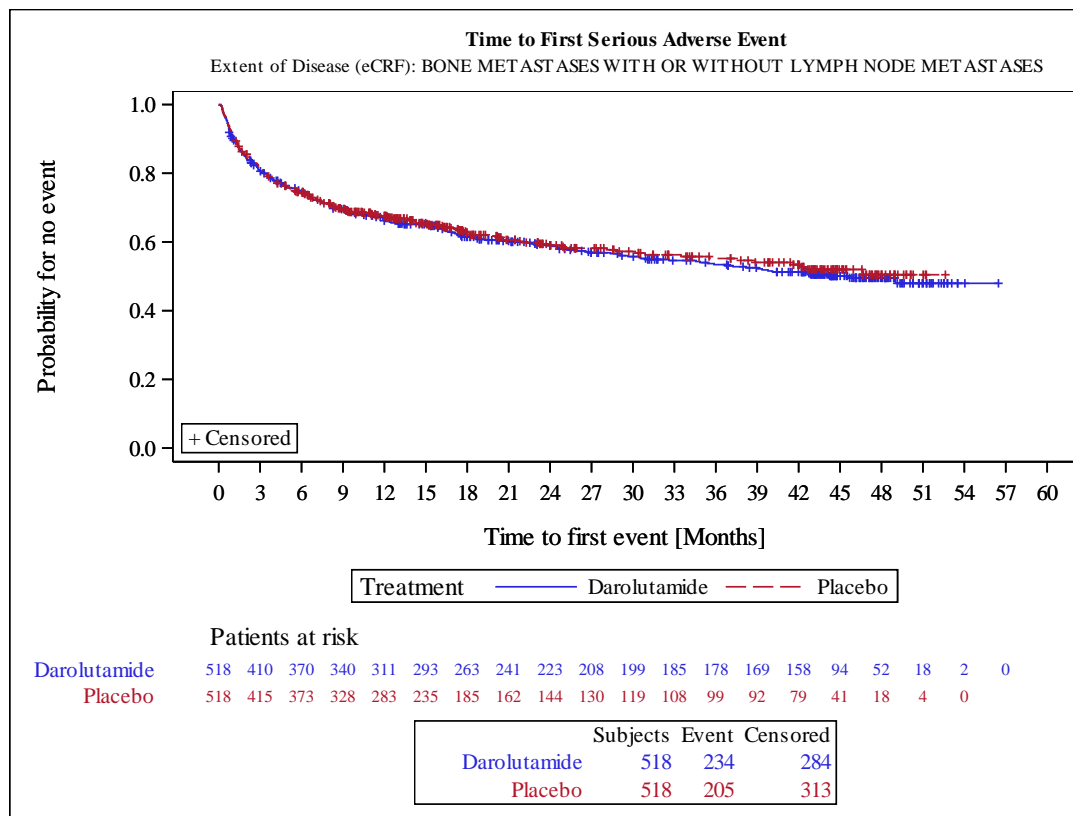


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

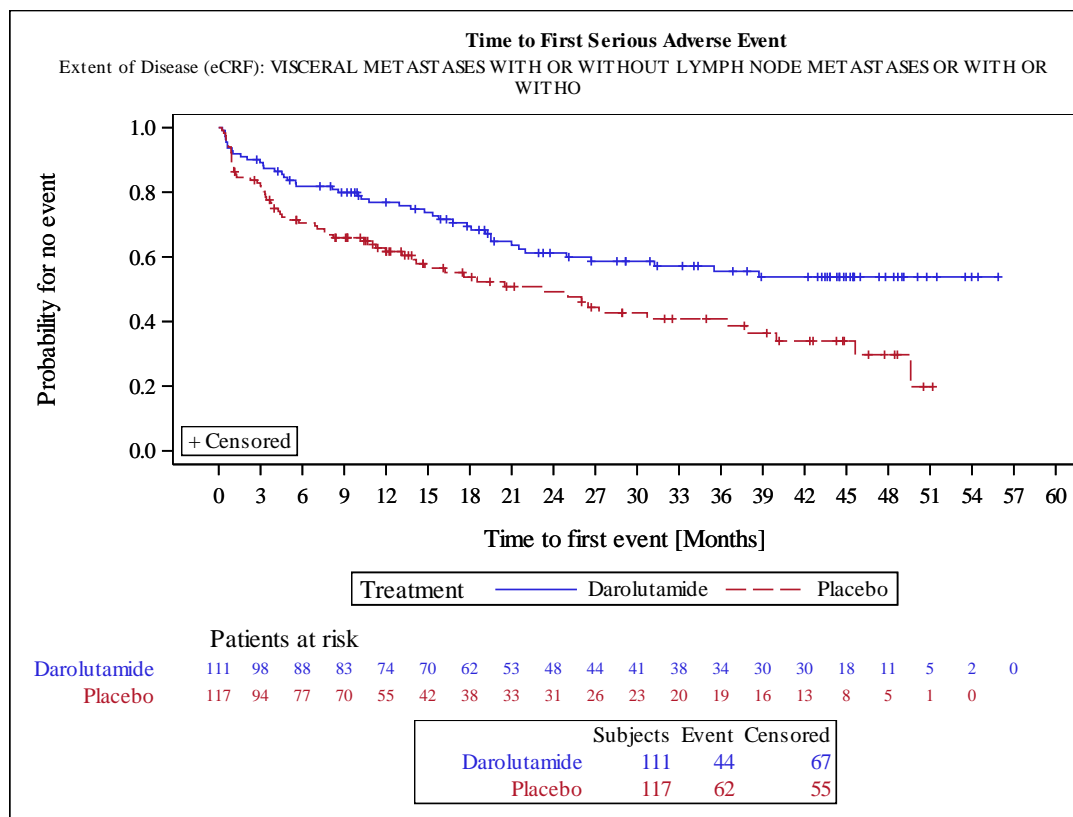


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

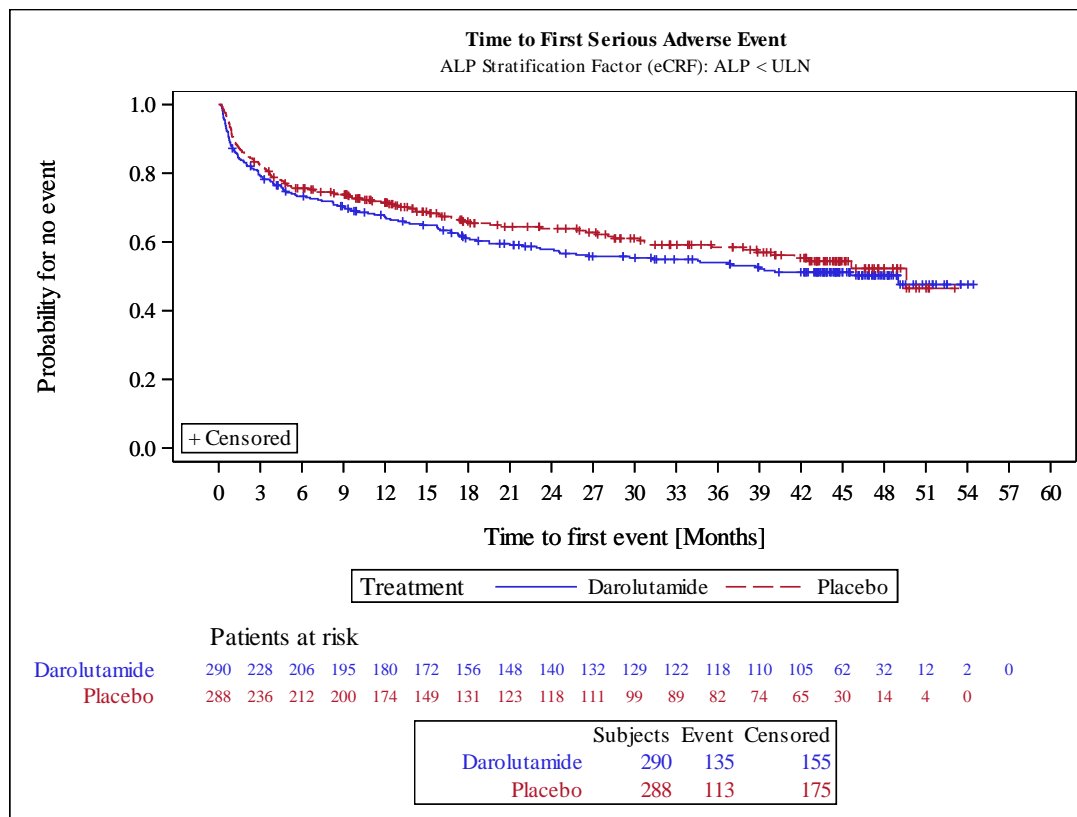


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

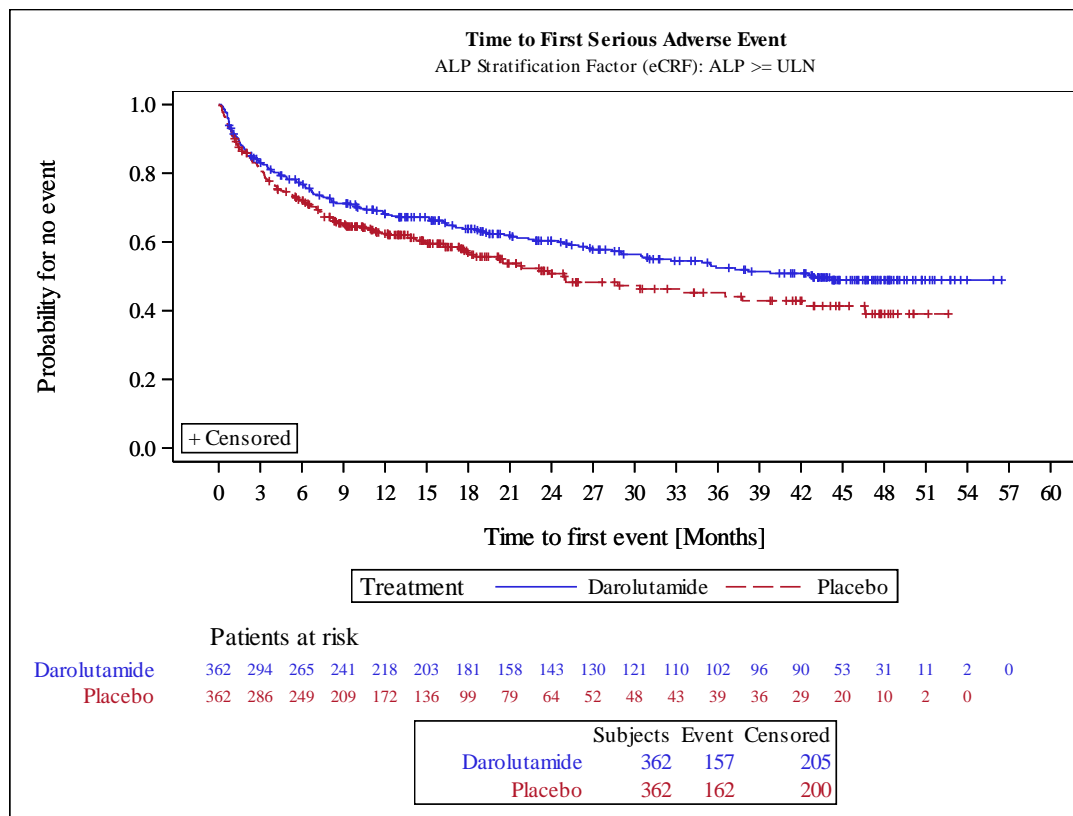


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

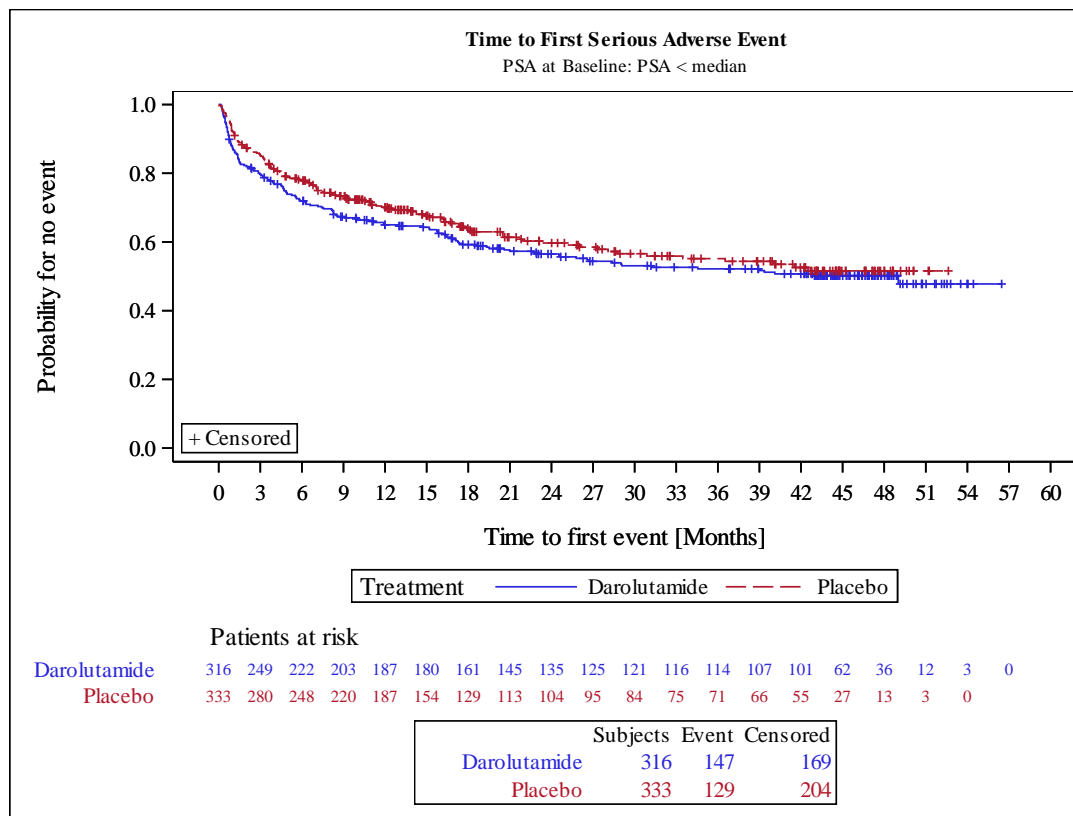


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



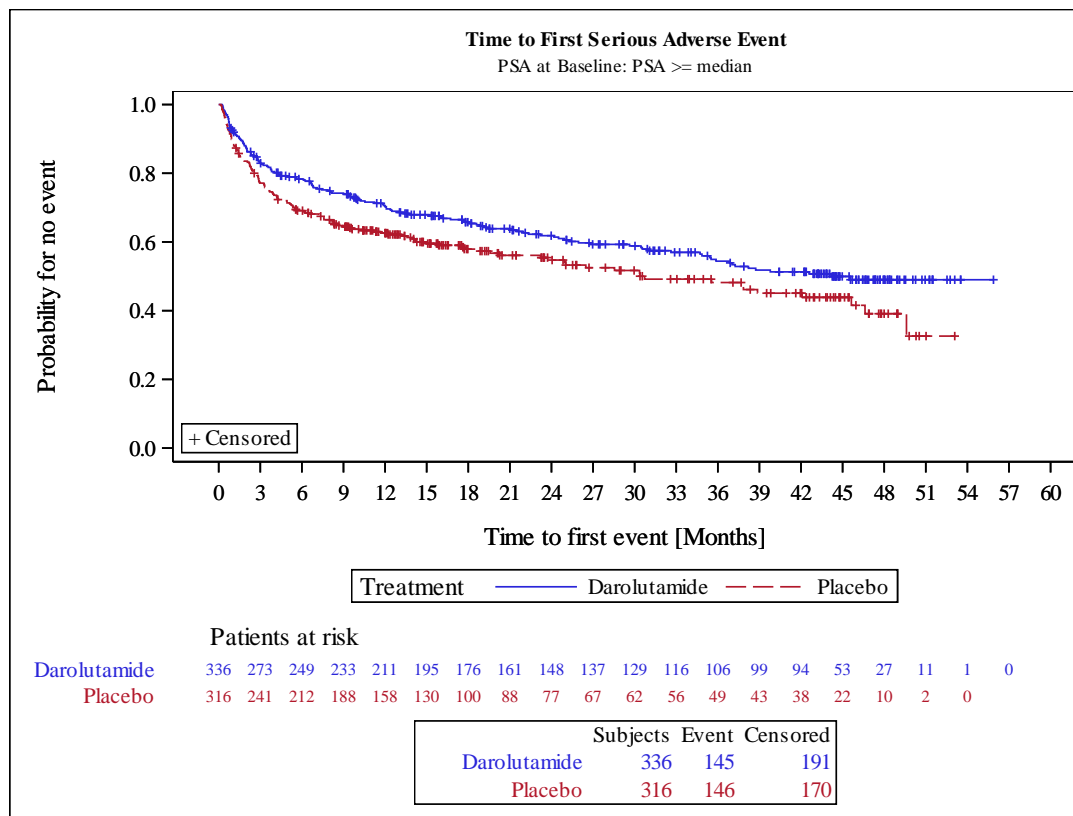
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.4

Summary of Serious Adverse Events (disease-related AEs are excluded) (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	286 ( 43.9)	273 ( 42.0)
Number of censored patients, n (%)	366 ( 56.1)	377 ( 58.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	6.2 ( 4.4, 8.3)	5.2 ( 3.8, 7.3)
Median (95% CI)	49.0 (36.9, NE)	40.0 (28.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.926	
95% CI	0.784, 1.095	
p-value	0.3694	
Odds Ratio	1.079	
95% CI	0.866, 1.344	
p-value	0.4967	
Relative Risk	1.044	
95% CI	0.921, 1.184	
p-value	0.4968	
Risk Difference	0.019	
95% CI	-0.035, 0.072	
p-value	0.4966	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

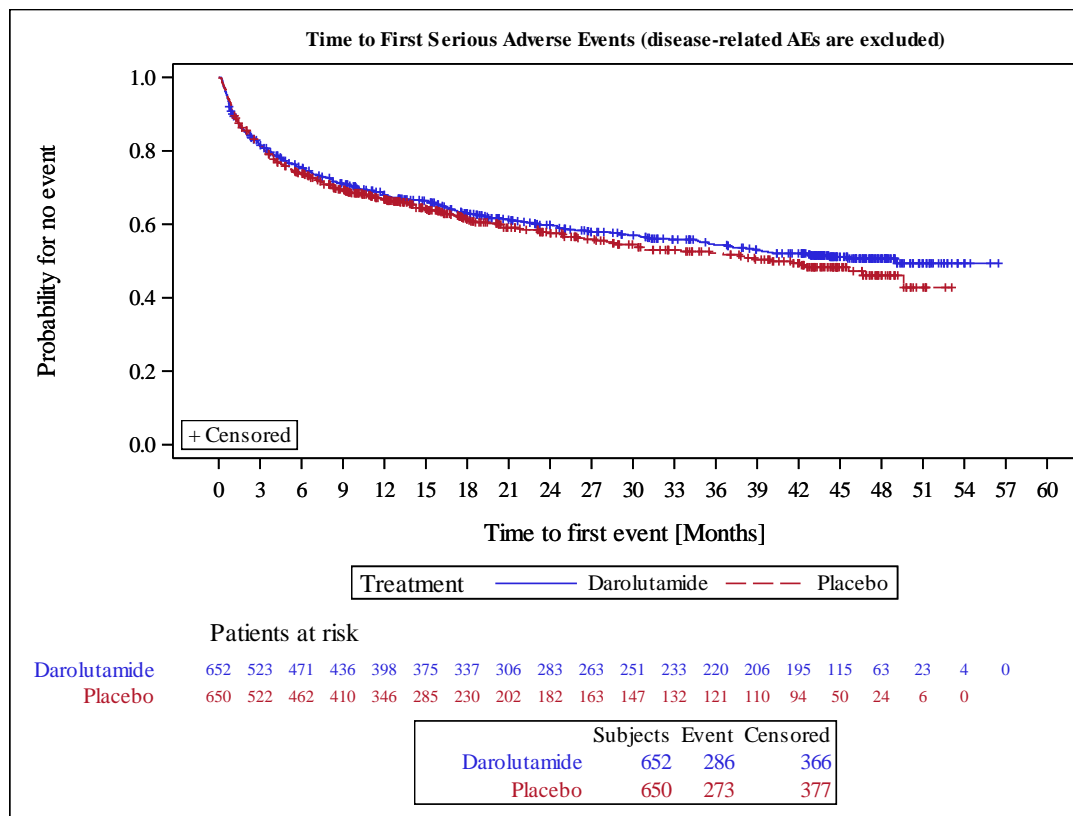
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.4.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.5  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	458 ( 70.2)	439 ( 67.5)
Number of censored patients, n (%)	194 ( 29.8)	211 ( 32.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Median (95% CI)	4.0 ( 3.1, 6.5)	3.9 ( 2.9, 5.7)
75%-ile (95% CI)	49.6 (36.9, NE)	46.6 (36.9, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.970	
95% CI	0.851, 1.106	
p-value	0.6459	
Odds Ratio	1.135	
95% CI	0.897, 1.435	
p-value	0.2916	
Relative Risk	1.040	
95% CI	0.967, 1.119	
p-value	0.2917	
Risk Difference	0.027	
95% CI	-0.023, 0.077	
p-value	0.2913	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.5.1

Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0271
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	21/ 23 ( 91.3)	11/ 15 ( 73.3)	1.788	( 0.848, 3.770)	0.1203	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	369/518 ( 71.2)	345/518 ( 66.6)	1.014	( 0.875, 1.175)	0.8519	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	68/111 ( 61.3)	83/117 ( 70.9)	0.690	( 0.500, 0.952)	0.0225	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2921
ALP < ULN	200/290 ( 69.0)	184/288 ( 63.9)	1.047	( 0.857, 1.279)	0.6535	
ALP >= ULN	258/362 ( 71.3)	255/362 ( 70.4)	0.910	( 0.765, 1.082)	0.2842	
Age (years)						0.0430
<65	144/243 ( 59.3)	148/232 ( 63.8)	0.837	( 0.665, 1.053)	0.1271	
65-74	231/303 ( 76.2)	200/305 ( 65.6)	1.153	( 0.954, 1.394)	0.1379	
>=75	83/106 ( 78.3)	91/113 ( 80.5)	0.825	( 0.612, 1.111)	0.2023	
Race						0.1469
White	218/345 ( 63.2)	214/331 ( 64.7)	0.848	( 0.702, 1.025)	0.0871	
Asian	194/231 ( 84.0)	187/243 ( 77.0)	1.103	( 0.902, 1.348)	0.3368	
Black or African American	18/ 26 ( 69.2)	17/ 28 ( 60.7)	0.813	( 0.409, 1.615)	0.5525	
Other or not reported	28/ 50 ( 56.0)	21/ 48 ( 43.8)	1.513	( 0.858, 2.666)	0.1481	
Geographical region						0.2327
North America	83/125 ( 66.4)	79/117 ( 67.5)	0.791	( 0.579, 1.082)	0.1389	
Asia Pacific	193/230 ( 83.9)	187/242 ( 77.3)	1.097	( 0.897, 1.341)	0.3658	
Rest of the World	182/297 ( 61.3)	173/291 ( 59.5)	0.949	( 0.770, 1.170)	0.6248	
PSA at Baseline						0.6527
PSA < median	222/316 ( 70.3)	221/333 ( 66.4)	0.997	( 0.827, 1.201)	0.9724	
PSA >= median	236/336 ( 70.2)	218/316 ( 69.0)	0.934	( 0.777, 1.123)	0.4681	
ECOG at Baseline						0.8111
0	321/466 ( 68.9)	307/461 ( 66.6)	0.977	( 0.835, 1.143)	0.7685	
1	137/186 ( 73.7)	132/187 ( 70.6)	0.939	( 0.739, 1.194)	0.6077	
Gleason score						0.1216
<8	76/122 ( 62.3)	78/118 ( 66.1)	0.792	( 0.577, 1.088)	0.1479	
>=8	367/506 ( 72.5)	347/512 ( 67.8)	1.042	( 0.900, 1.207)	0.5813	
Metastases at initial diagnosis						0.9746
Yes	393/559 ( 70.3)	377/562 ( 67.1)	0.972	( 0.844, 1.120)	0.6950	
No	61/ 86 ( 70.9)	58/ 82 ( 70.7)	0.960	( 0.670, 1.377)	0.8252	
High volume disease						0.1041
Yes	344/498 ( 69.1)	345/506 ( 68.2)	0.912	( 0.785, 1.059)	0.2267	
No	114/154 ( 74.0)	94/144 ( 65.3)	1.181	( 0.898, 1.553)	0.2307	
High risk disease						0.8522
Yes	323/453 ( 71.3)	313/457 ( 68.5)	0.975	( 0.835, 1.140)	0.7521	
No	135/199 ( 67.8)	126/193 ( 65.3)	0.965	( 0.756, 1.230)	0.7709	
Concomitant statin use						0.2258
Yes	328/469 ( 69.9)	317/480 ( 66.0)	1.014	( 0.869, 1.183)	0.8621	
No	130/183 ( 71.0)	122/170 ( 71.8)	0.858	( 0.669, 1.101)	0.2263	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

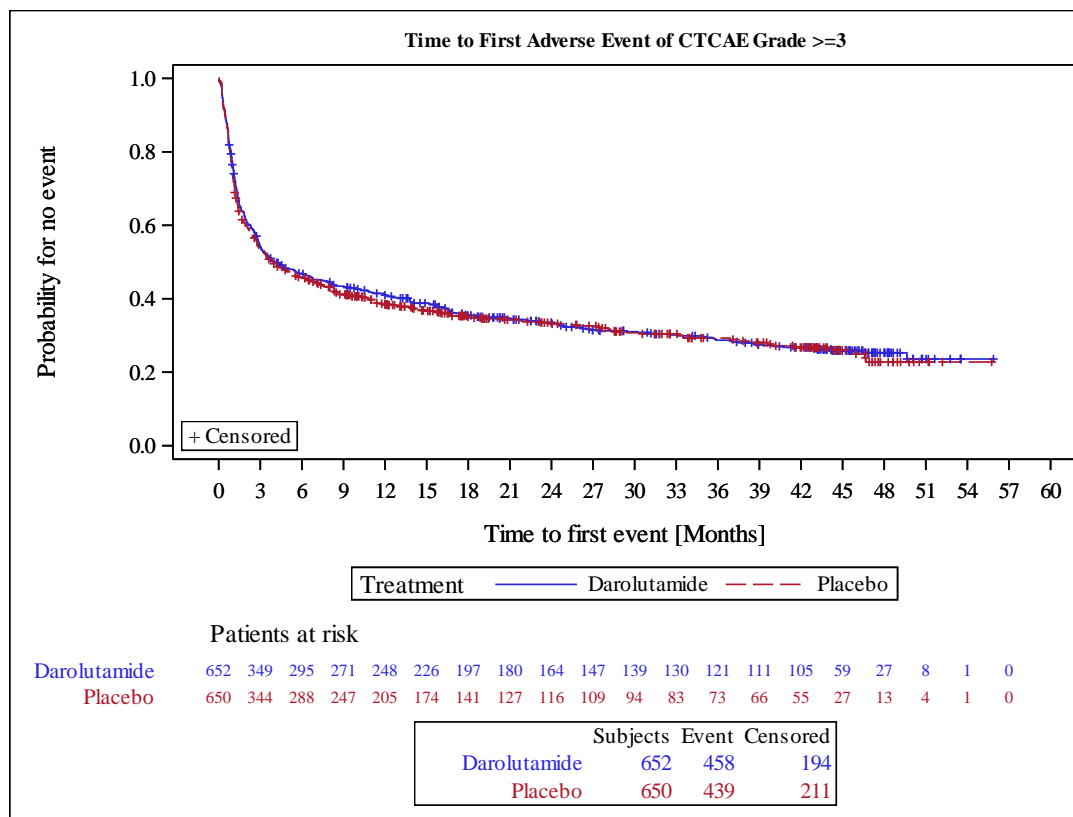
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

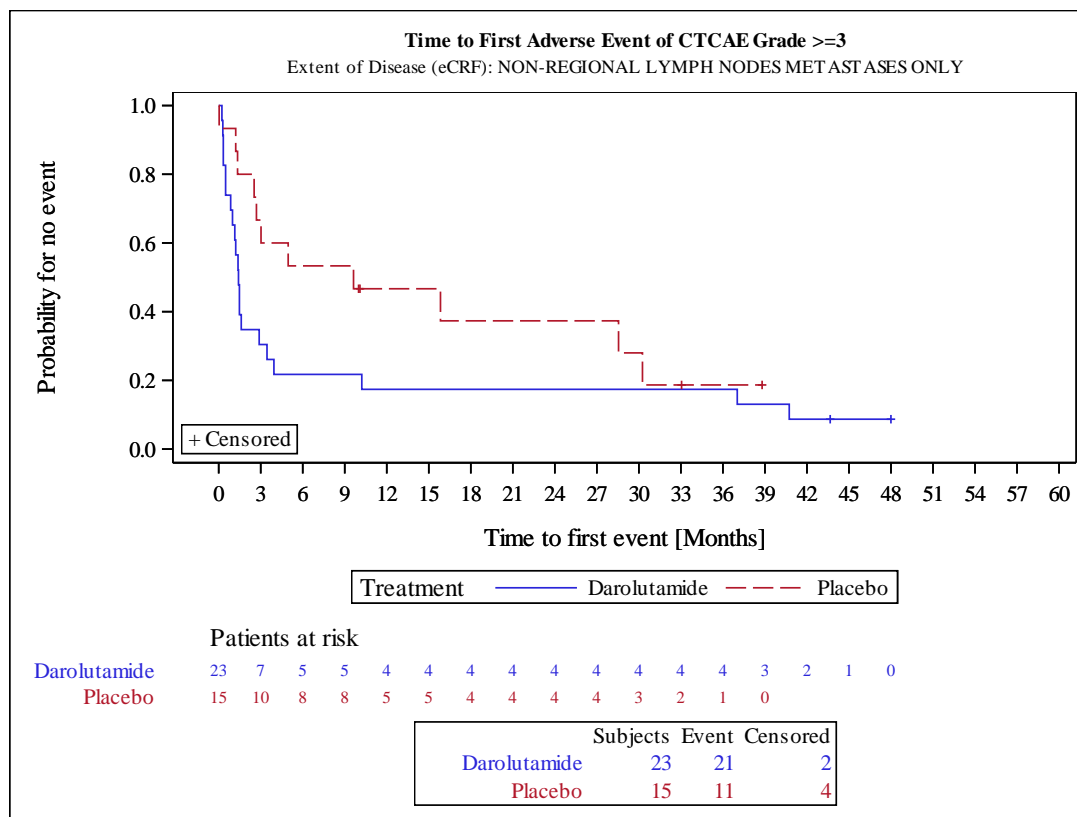


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

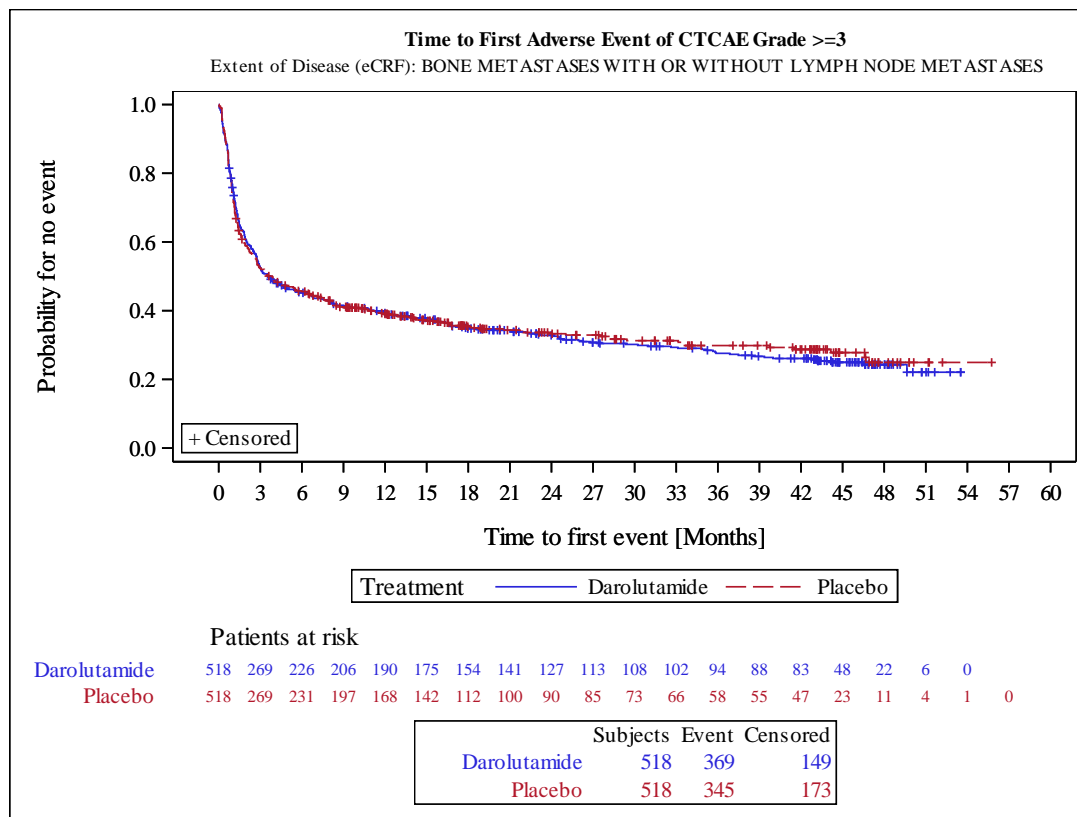


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final



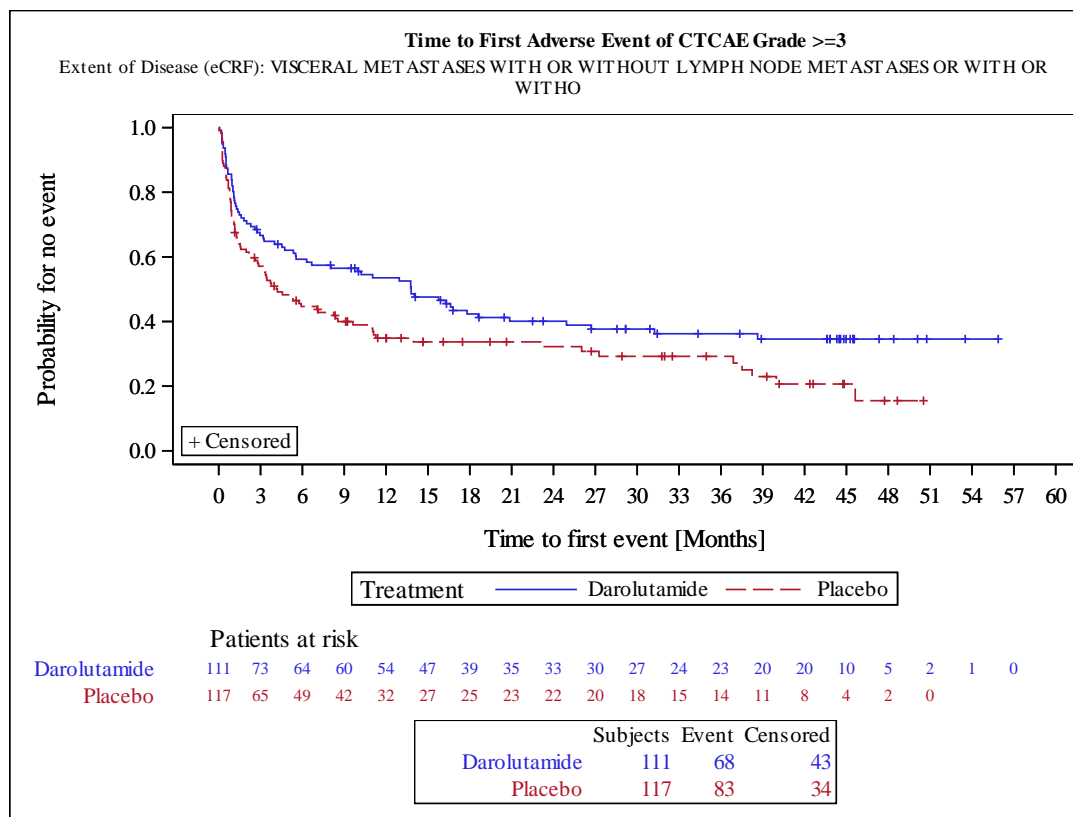
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

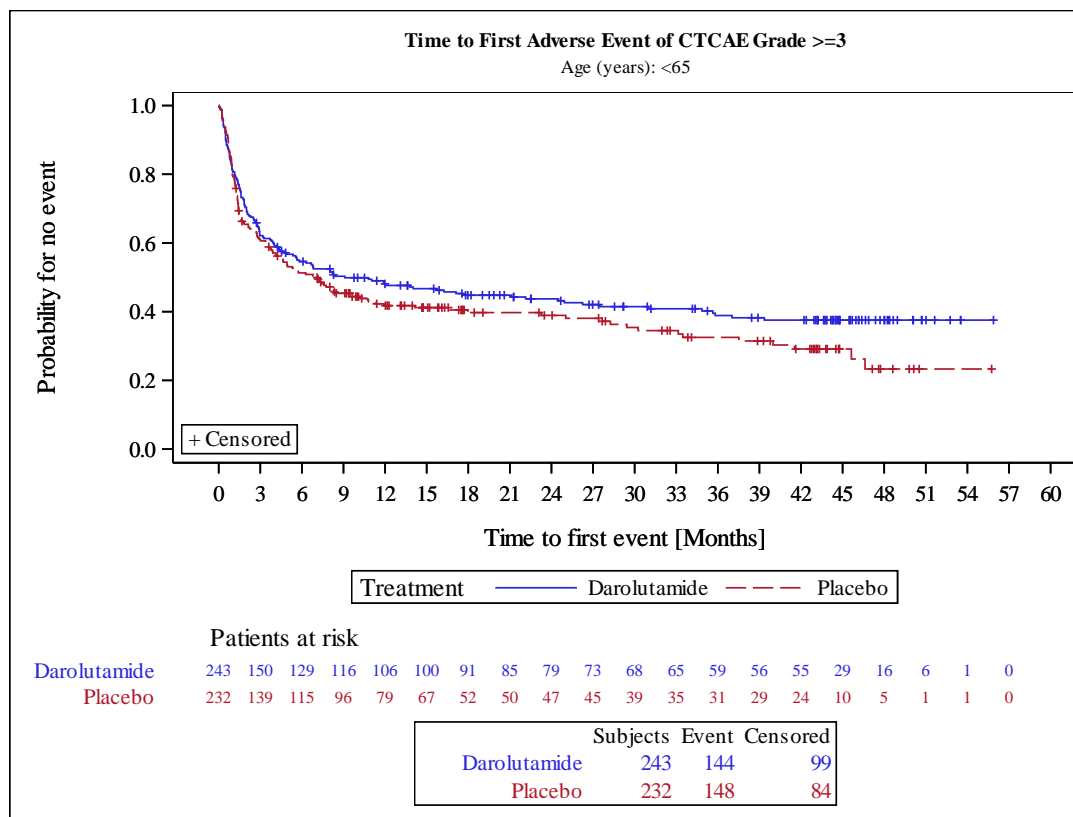


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

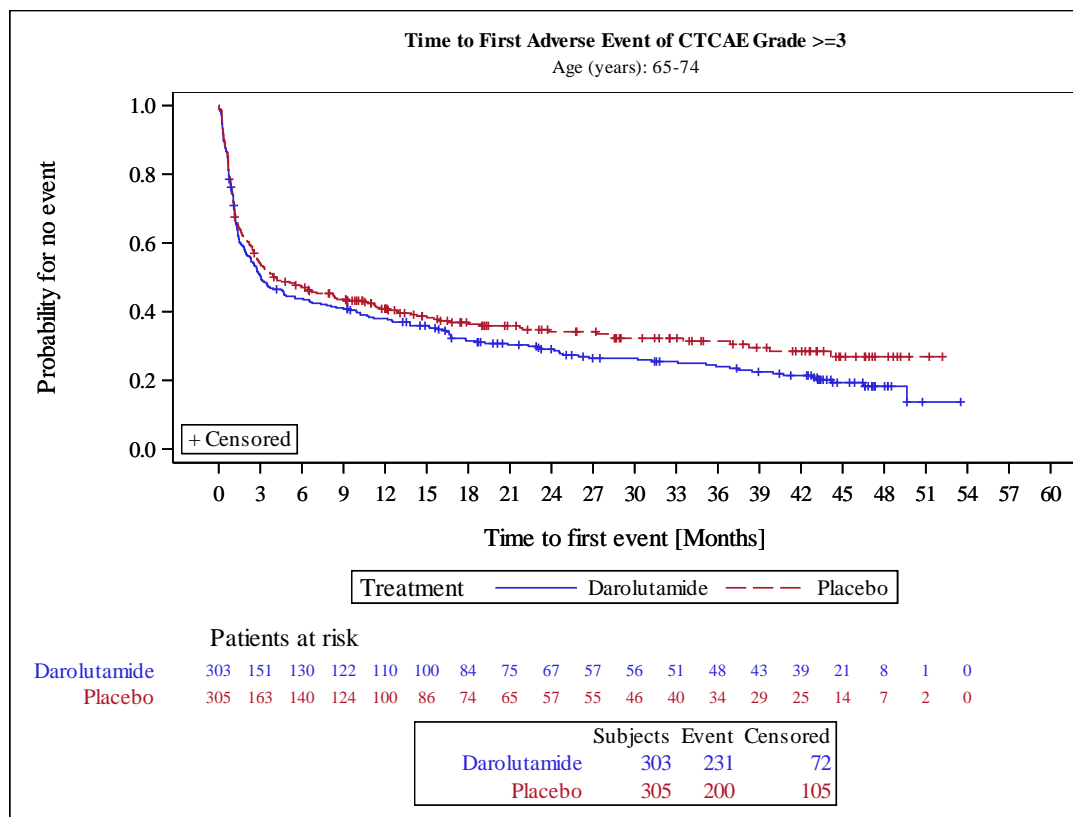


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

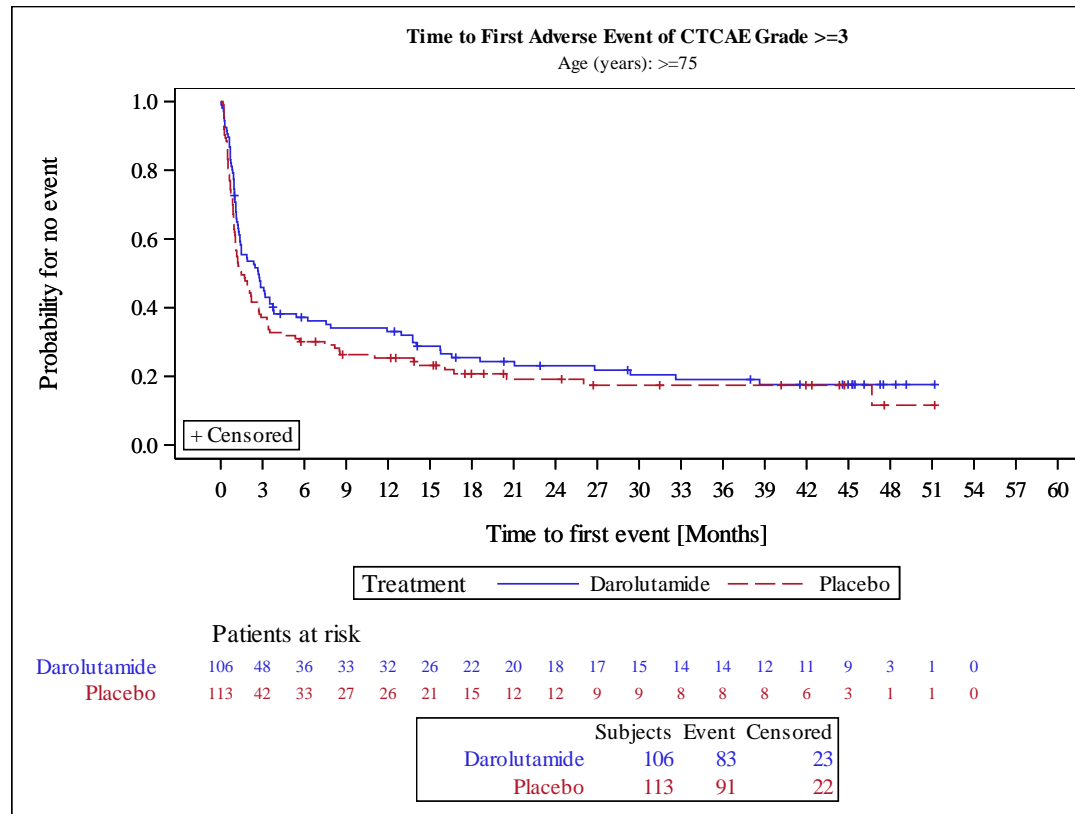


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.6

Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 (disease-related AEs are excluded)  
(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	455 ( 69.8)	439 ( 67.5)
Number of censored patients, n (%)	197 ( 30.2)	211 ( 32.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Median (95% CI)	4.0 ( 3.1, 6.5)	3.9 ( 2.9, 5.7)
75%-ile (95% CI)	49.6 (37.5, NE)	46.6 (36.9, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.964	
95% CI	0.845, 1.099	
p-value	0.5841	
Odds Ratio	1.110	
95% CI	0.878, 1.403	
p-value	0.3823	
Relative Risk	1.033	
95% CI	0.960, 1.112	
p-value	0.3824	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.028, 0.073	
p-value	0.3821	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

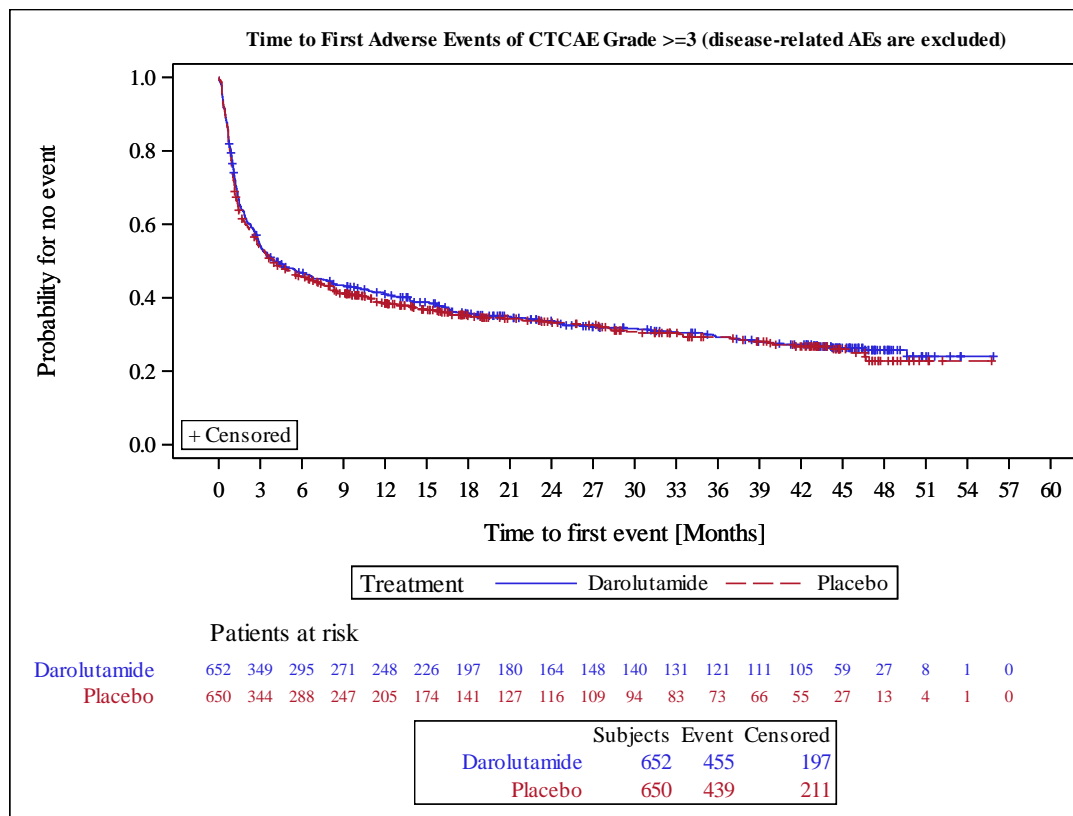
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.6.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.7  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3  
 (safety analysis set)

Final

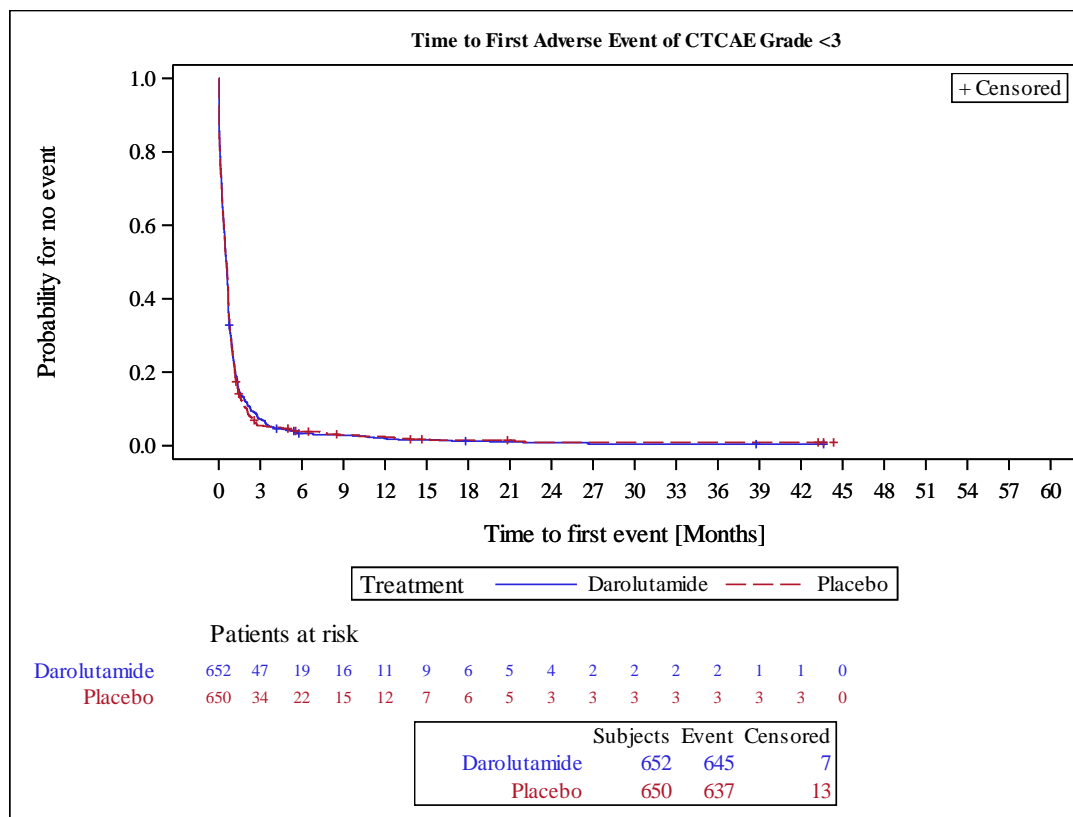
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	645 ( 98.9)	637 ( 98.0)
Number of censored patients, n (%)	7 ( 1.1)	13 ( 2.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.2 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.6 ( 0.5, 0.6)	0.6 ( 0.5, 0.6)
75%-ile (95% CI)	1.0 ( 0.9, 1.1)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.987	
95% CI	0.885, 1.102	
p-value	0.8136	
Odds Ratio	1.880	
95% CI	0.745, 4.744	
p-value	0.1810	
Relative Risk	1.009	
95% CI	0.996, 1.023	
p-value	0.1747	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.004, 0.023	
p-value	0.1740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.7.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.8

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug  
(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	88 ( 13.5)	69 ( 10.6)
Number of censored patients, n (%)	564 ( 86.5)	581 ( 89.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.051	
95% CI	0.765, 1.444	
p-value	0.7585	
Odds Ratio	1.314	
95% CI	0.939, 1.838	
p-value	0.1111	
Relative Risk	1.271	
95% CI	0.946, 1.709	
p-value	0.1116	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.007, 0.064	
p-value	0.1100	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

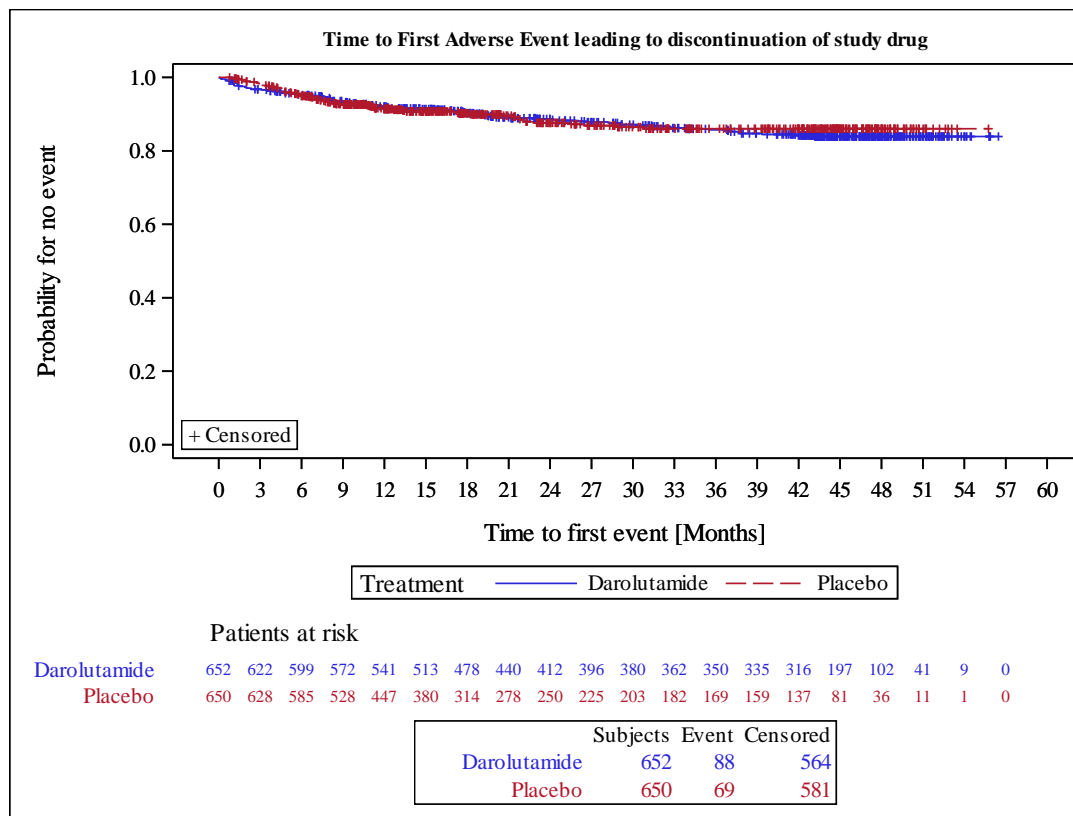
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.8.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.9

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	123 ( 18.9)	114 ( 17.5)
Number of censored patients, n (%)	529 ( 81.1)	536 ( 82.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.954	
95% CI	0.738, 1.233	
p-value	0.7189	
Odds Ratio	1.093	
95% CI	0.825, 1.449	
p-value	0.5352	
Relative Risk	1.076	
95% CI	0.854, 1.354	
p-value	0.5352	
Risk Difference	0.013	
95% CI	-0.029, 0.055	
p-value	0.5350	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.9.1

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.5005
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	8/ 23 ( 34.8)	2/ 15 ( 13.3)	2.068	( 0.437, 9.793)	0.3496	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	95/518 ( 18.3)	91/518 ( 17.6)	0.942	( 0.706, 1.258)	0.6854	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	20/111 ( 18.0)	21/117 ( 17.9)	0.870	( 0.470, 1.610)	0.6566	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0551
ALP < ULN	55/290 ( 19.0)	39/288 ( 13.5)	1.290	( 0.854, 1.946)	0.2246	
ALP >= ULN	68/362 ( 18.8)	75/362 ( 20.7)	0.773	( 0.555, 1.076)	0.1264	
Age (years)						0.1584
<65	37/243 ( 15.2)	25/232 ( 10.8)	1.217	( 0.730, 2.028)	0.4503	
65-74	61/303 ( 20.1)	53/305 ( 17.4)	1.055	( 0.729, 1.527)	0.7748	
>=75	25/106 ( 23.6)	36/113 ( 31.9)	0.649	( 0.389, 1.085)	0.0962	
Race						0.6823
White	59/345 ( 17.1)	60/331 ( 18.1)	0.793	( 0.552, 1.139)	0.2084	
Asian	49/231 ( 21.2)	41/243 ( 16.9)	1.197	( 0.789, 1.815)	0.3956	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	7/ 28 ( 25.0)	0.939	( 0.333, 2.648)	0.9052	
Other or not reported	7/ 50 ( 14.0)	6/ 48 ( 12.5)	1.072	( 0.360, 3.194)	0.9008	
Geographical region						0.2922
North America	26/125 ( 20.8)	19/117 ( 16.2)	1.090	( 0.599, 1.982)	0.7768	
Asia Pacific	49/230 ( 21.3)	41/242 ( 16.9)	1.207	( 0.796, 1.830)	0.3734	
Rest of the World	48/297 ( 16.2)	54/291 ( 18.6)	0.727	( 0.491, 1.075)	0.1087	
PSA at Baseline						0.0709
PSA < median	62/316 ( 19.6)	49/333 ( 14.7)	1.200	( 0.823, 1.748)	0.3420	
PSA >= median	61/336 ( 18.2)	65/316 ( 20.6)	0.769	( 0.541, 1.093)	0.1422	
ECOG at Baseline						0.6126
0	80/466 ( 17.2)	71/461 ( 15.4)	1.000	( 0.725, 1.379)	0.9978	
1	43/186 ( 23.1)	43/187 ( 23.0)	0.865	( 0.565, 1.324)	0.5053	
Gleason score						0.1771
<8	19/122 ( 15.6)	25/118 ( 21.2)	0.626	( 0.344, 1.140)	0.1222	
>=8	98/506 ( 19.4)	86/512 ( 16.8)	1.045	( 0.781, 1.398)	0.7671	
Metastases at initial diagnosis						0.6363
Yes	108/559 ( 19.3)	97/562 ( 17.3)	0.995	( 0.755, 1.311)	0.9721	
No	14/ 86 ( 16.3)	15/ 82 ( 18.3)	0.792	( 0.381, 1.645)	0.5301	
High volume disease						0.2455
Yes	92/498 ( 18.5)	93/506 ( 18.4)	0.882	( 0.660, 1.179)	0.3966	
No	31/154 ( 20.1)	21/144 ( 14.6)	1.269	( 0.728, 2.212)	0.3997	
High risk disease						0.6869
Yes	84/453 ( 18.5)	76/457 ( 16.6)	1.006	( 0.736, 1.375)	0.9692	
No	39/199 ( 19.6)	38/193 ( 19.7)	0.865	( 0.552, 1.354)	0.5247	
Concomitant statin use						0.7007
Yes	89/469 ( 19.0)	86/480 ( 17.9)	0.919	( 0.682, 1.238)	0.5791	
No	34/183 ( 18.6)	28/170 ( 16.5)	1.063	( 0.643, 1.757)	0.8101	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

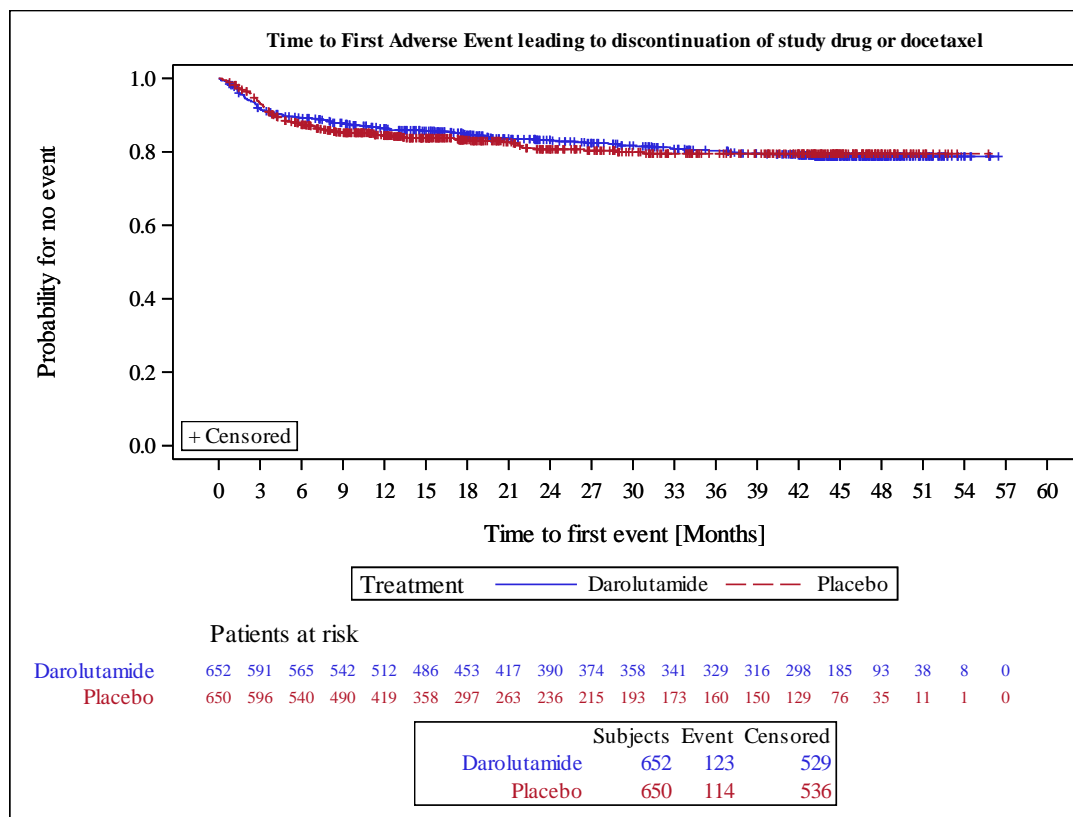
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug or docetaxel  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.10

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of docetaxel (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	52 ( 8.0)	67 ( 10.3)
Number of censored patients, n (%)	600 ( 92.0)	583 ( 89.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.778	
95% CI	0.541, 1.117	
p-value	0.1720	
Odds Ratio	0.754	
95% CI	0.516, 1.102	
p-value	0.1453	
Relative Risk	0.774	
95% CI	0.548, 1.093	
p-value	0.1457	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.055, 0.008	
p-value	0.1440	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

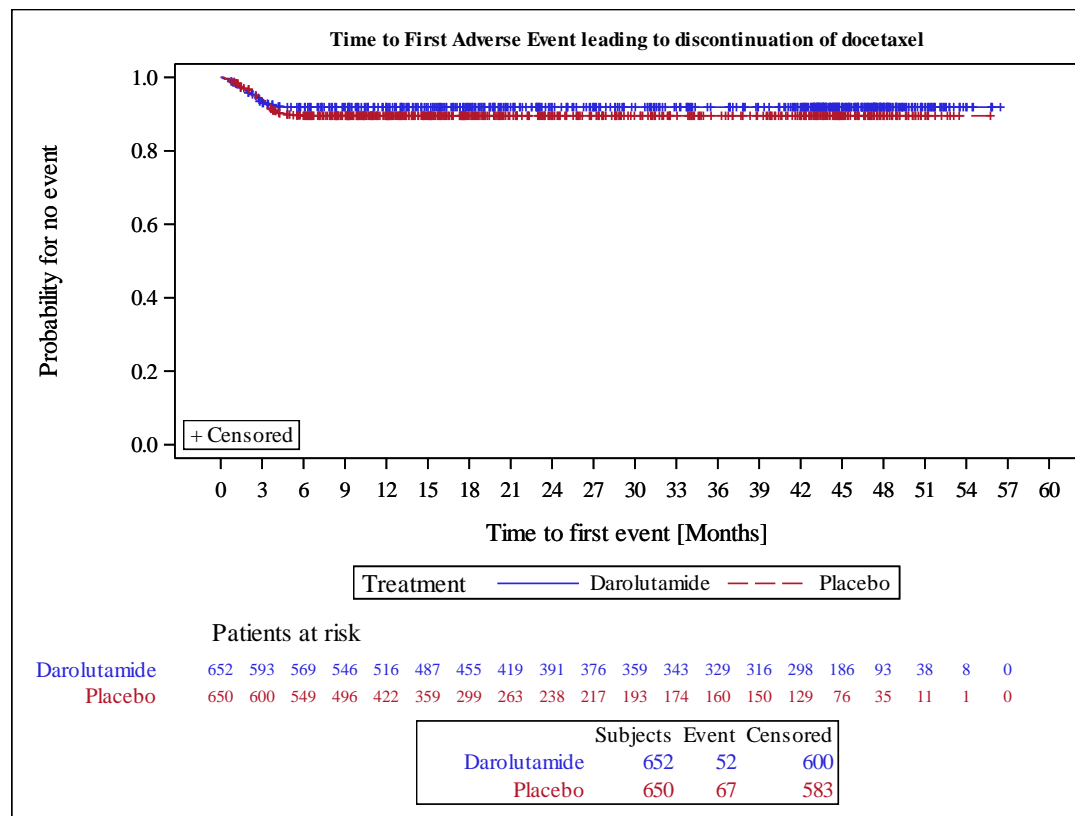
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.10.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of docetaxel  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	49 ( 7.5)	33 ( 5.1)
Number of censored patients, n (%)	603 ( 92.5)	617 ( 94.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.067	
95% CI	0.683, 1.666	
p-value	0.7741	
Odds Ratio	1.519	
95% CI	0.964, 2.396	
p-value	0.0718	
Relative Risk	1.480	
95% CI	0.965, 2.271	
p-value	0.0723	
Risk Difference	0.024	
95% CI	-0.002, 0.051	
p-value	0.0697	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

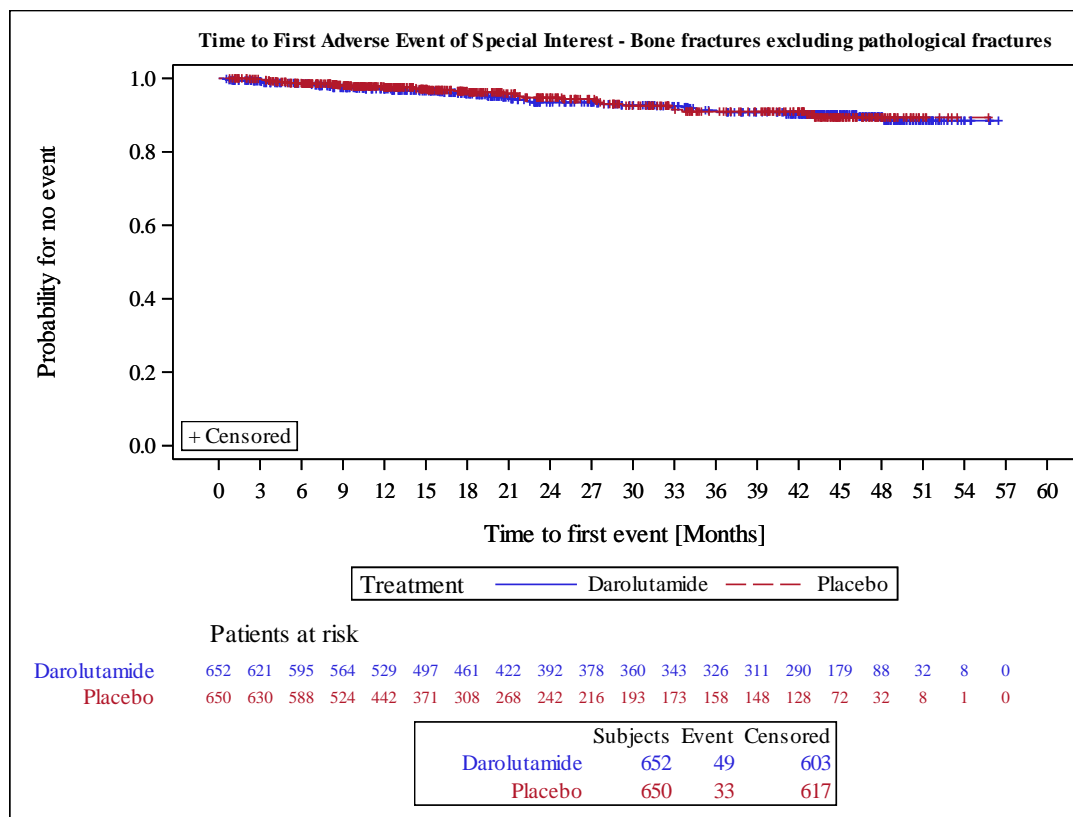
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.7617
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	2/ 15 ( 13.3)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	43/518 ( 8.3)	25/518 ( 4.8)	1.272	( 0.773, 2.094)	0.3423	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	6/111 ( 5.4)	6/117 ( 5.1)	0.697	( 0.224, 2.172)	0.5319	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4163
ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	13/288 ( 4.5)	1.230	( 0.618, 2.449)	0.5547	
ALP >= ULN	27/362 ( 7.5)	20/362 ( 5.5)	0.972	( 0.540, 1.750)	0.9244	
Age (years)						0.2458
<65	17/243 ( 7.0)	14/232 ( 6.0)	0.760	( 0.372, 1.551)	0.4490	
65-74	23/303 ( 7.6)	17/305 ( 5.6)	1.055	( 0.561, 1.985)	0.8678	
>=75	9/106 ( 8.5)	2/113 ( 1.8)	3.611	( 0.769, 16.956)	0.0825	
Race						0.8043
White	30/345 ( 8.7)	19/331 ( 5.7)	1.144	( 0.641, 2.042)	0.6486	
Asian	14/231 ( 6.1)	9/243 ( 3.7)	1.107	( 0.475, 2.577)	0.8138	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	1/ 28 ( 3.6)	1.078	( 0.091, 12.805)	0.9526	
Other or not reported	3/ 50 ( 6.0)	4/ 48 ( 8.3)	0.462	( 0.100, 2.124)	0.3103	
Geographical region						0.3332
North America	14/125 ( 11.2)	5/117 ( 4.3)	1.988	( 0.707, 5.591)	0.1846	
Asia Pacific	14/230 ( 6.1)	9/242 ( 3.7)	1.125	( 0.483, 2.618)	0.7844	
Rest of the World	21/297 ( 7.1)	19/291 ( 6.5)	0.774	( 0.414, 1.446)	0.4206	
PSA at Baseline						0.1593
PSA < median	21/316 ( 6.6)	20/333 ( 6.0)	0.812	( 0.438, 1.507)	0.5093	
PSA >= median	28/336 ( 8.3)	12/316 ( 3.8)	1.558	( 0.787, 3.082)	0.1992	
ECOG at Baseline						0.2679
0	29/466 ( 6.2)	24/461 ( 5.2)	0.839	( 0.486, 1.450)	0.5291	
1	20/186 ( 10.8)	9/187 ( 4.8)	1.645	( 0.744, 3.634)	0.2141	
Gleason score						0.2239
<8	9/122 ( 7.4)	3/118 ( 2.5)	2.348	( 0.634, 8.698)	0.1881	
>=8	40/506 ( 7.9)	30/512 ( 5.9)	0.941	( 0.583, 1.520)	0.8050	
Metastases at initial diagnosis						0.3577
Yes	43/559 ( 7.7)	31/562 ( 5.5)	1.000	( 0.627, 1.595)	0.9991	
No	6/ 86 ( 7.0)	2/ 82 ( 2.4)	2.152	( 0.432, 10.708)	0.3378	
High volume disease						0.6431
Yes	39/498 ( 7.8)	25/506 ( 4.9)	1.134	( 0.682, 1.885)	0.6268	
No	10/154 ( 6.5)	8/144 ( 5.6)	0.862	( 0.339, 2.197)	0.7560	
High risk disease						0.7449
Yes	36/453 ( 7.9)	23/457 ( 5.0)	1.099	( 0.647, 1.868)	0.7264	
No	13/199 ( 6.5)	10/193 ( 5.2)	0.978	( 0.427, 2.239)	0.9573	
Concomitant statin use						0.8163
Yes	32/469 ( 6.8)	21/480 ( 4.4)	1.090	( 0.624, 1.901)	0.7625	
No	17/183 ( 9.3)	12/170 ( 7.1)	1.019	( 0.484, 2.145)	0.9594	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.2

Summary of Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	99 ( 15.2)	93 ( 14.3)
Number of censored patients, n (%)	553 ( 84.8)	557 ( 85.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE (44.2, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.895	
95% CI	0.673, 1.190	
p-value	0.4467	
Odds Ratio	1.072	
95% CI	0.789, 1.457	
p-value	0.6557	
Relative Risk	1.061	
95% CI	0.817, 1.378	
p-value	0.6557	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.030, 0.047	
p-value	0.6556	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0455
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	9/ 23 ( 39.1)	1/ 15 ( 6.7)	5.872	( 0.742, 46.443)	0.0558	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	69/518 ( 13.3)	78/518 ( 15.1)	0.745	( 0.538, 1.032)	0.0759	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	21/111 ( 18.9)	14/117 ( 12.0)	1.352	( 0.685, 2.666)	0.3822	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6160
ALP < ULN	44/290 ( 15.2)	45/288 ( 15.6)	0.832	( 0.549, 1.263)	0.3880	
ALP >= ULN	55/362 ( 15.2)	48/362 ( 13.3)	0.949	( 0.642, 1.404)	0.7949	
Age (years)						0.5268
<65	31/243 ( 12.8)	32/232 ( 13.8)	0.724	( 0.440, 1.191)	0.2016	
65-74	51/303 ( 16.8)	42/305 ( 13.8)	1.067	( 0.708, 1.610)	0.7547	
>=75	17/106 ( 16.0)	19/113 ( 16.8)	0.842	( 0.436, 1.625)	0.6072	
Race						0.2398
White	43/345 ( 12.5)	44/331 ( 13.3)	0.763	( 0.500, 1.166)	0.2097	
Asian	45/231 ( 19.5)	39/243 ( 16.0)	1.090	( 0.708, 1.676)	0.6950	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	7/ 28 ( 25.0)	0.474	( 0.138, 1.629)	0.2255	
Other or not reported	7/ 50 ( 14.0)	3/ 48 ( 6.3)	1.897	( 0.485, 7.415)	0.3491	
Geographical region						0.2761
North America	22/125 ( 17.6)	27/117 ( 23.1)	0.618	( 0.350, 1.092)	0.0938	
Asia Pacific	44/230 ( 19.1)	39/242 ( 16.1)	1.073	( 0.696, 1.654)	0.7494	
Rest of the World	33/297 ( 11.1)	27/291 ( 9.3)	0.959	( 0.574, 1.602)	0.8733	
PSA at Baseline						0.1109
PSA < median	38/316 ( 12.0)	49/333 ( 14.7)	0.710	( 0.464, 1.087)	0.1128	
PSA >= median	61/336 ( 18.2)	44/316 ( 13.9)	1.066	( 0.721, 1.577)	0.7466	
ECOG at Baseline						0.3256
0	63/466 ( 13.5)	66/461 ( 14.3)	0.797	( 0.563, 1.128)	0.1999	
1	36/186 ( 19.4)	27/187 ( 14.4)	1.131	( 0.684, 1.870)	0.6310	
Gleason score						0.7249
<8	24/122 ( 19.7)	24/118 ( 20.3)	0.820	( 0.465, 1.446)	0.4911	
>=8	71/506 ( 14.0)	66/512 ( 12.9)	0.918	( 0.655, 1.286)	0.6189	
Metastases at initial diagnosis						0.4225
Yes	90/559 ( 16.1)	80/562 ( 14.2)	0.953	( 0.704, 1.290)	0.7559	
No	9/ 86 ( 10.5)	11/ 82 ( 13.4)	0.672	( 0.277, 1.629)	0.3758	
High volume disease						0.4700
Yes	69/498 ( 13.9)	70/506 ( 13.8)	0.847	( 0.606, 1.184)	0.3308	
No	30/154 ( 19.5)	23/144 ( 16.0)	1.049	( 0.608, 1.809)	0.8639	
High risk disease						0.2616
Yes	60/453 ( 13.2)	63/457 ( 13.8)	0.789	( 0.553, 1.128)	0.1927	
No	39/199 ( 19.6)	30/193 ( 15.5)	1.122	( 0.696, 1.808)	0.6368	
Concomitant statin use						0.8051
Yes	64/469 ( 13.6)	60/480 ( 12.5)	0.901	( 0.632, 1.285)	0.5670	
No	35/183 ( 19.1)	33/170 ( 19.4)	0.865	( 0.537, 1.394)	0.5511	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

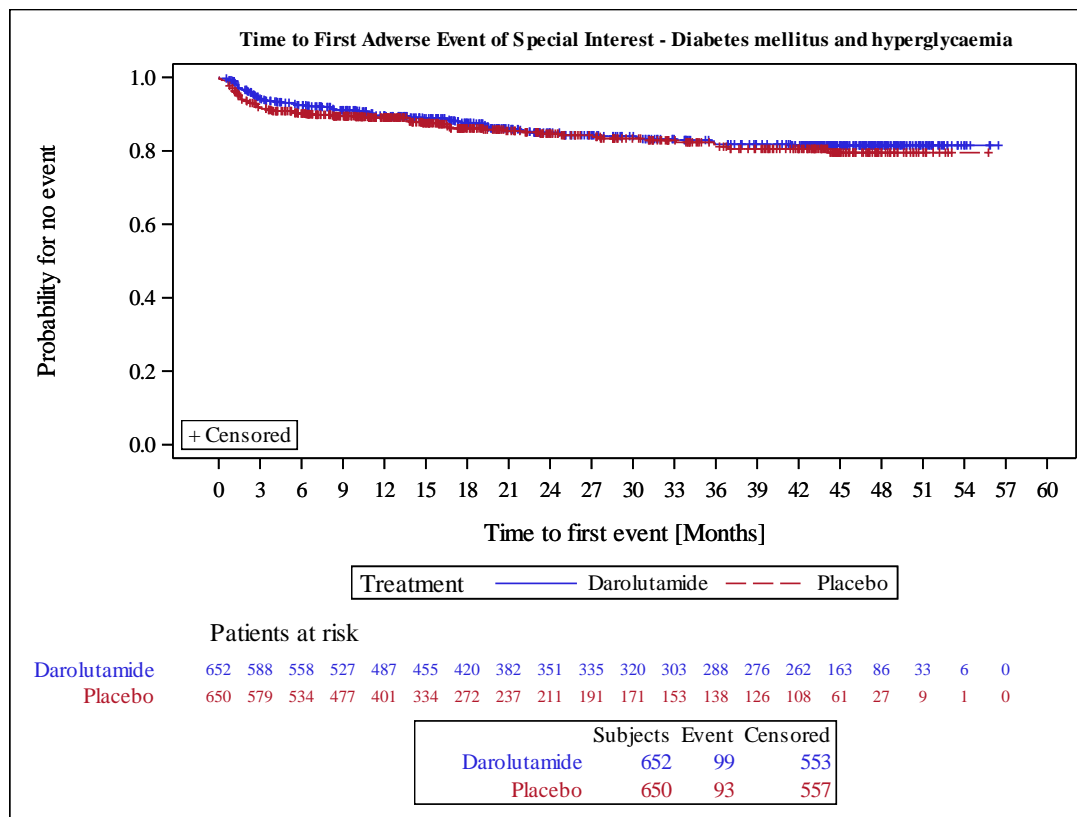
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

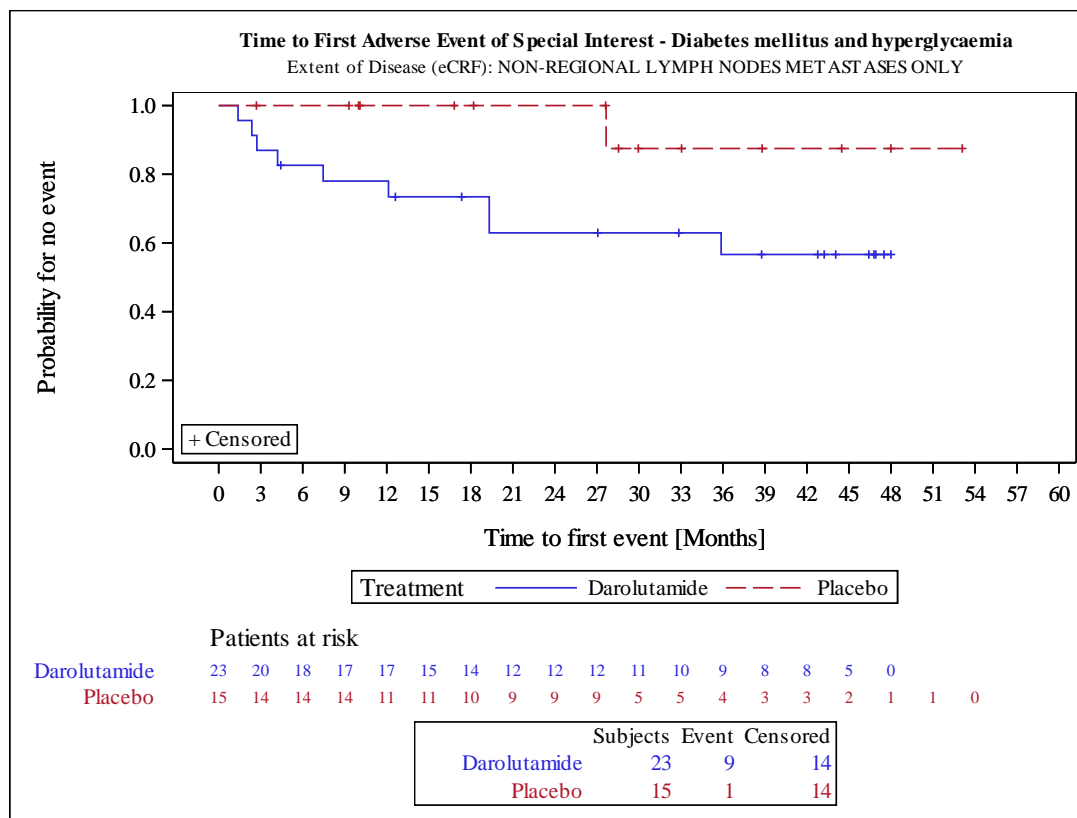


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

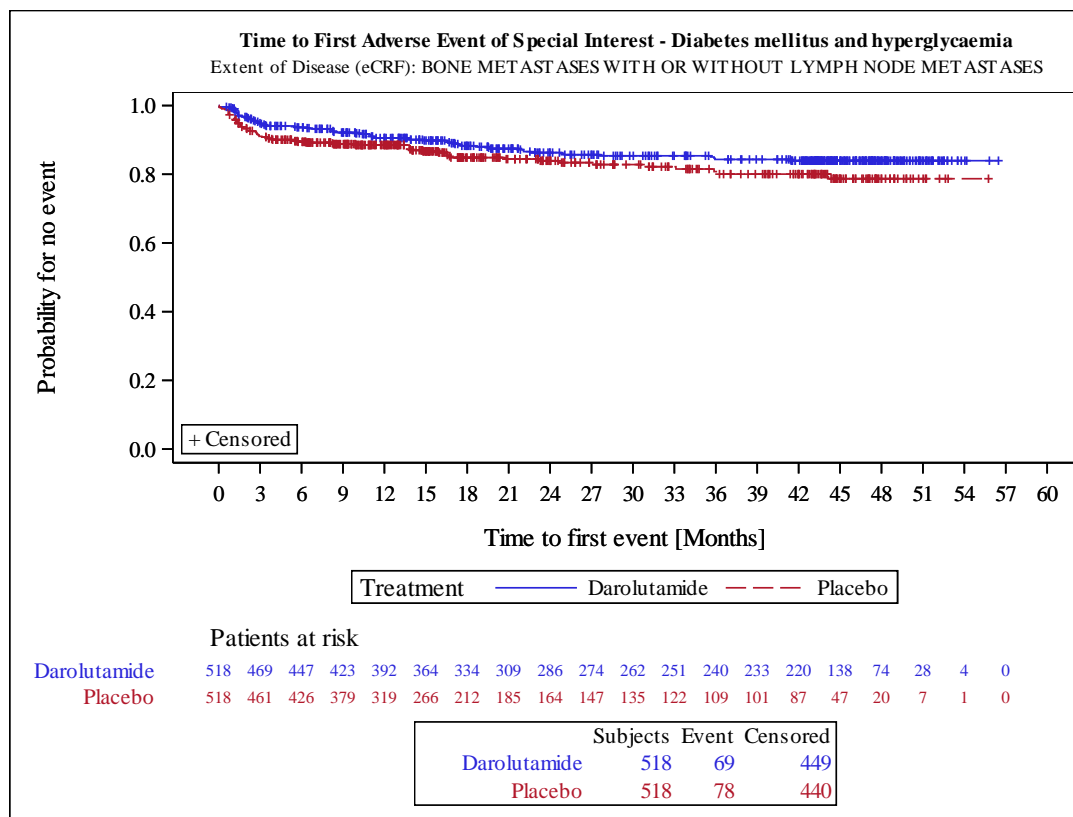


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

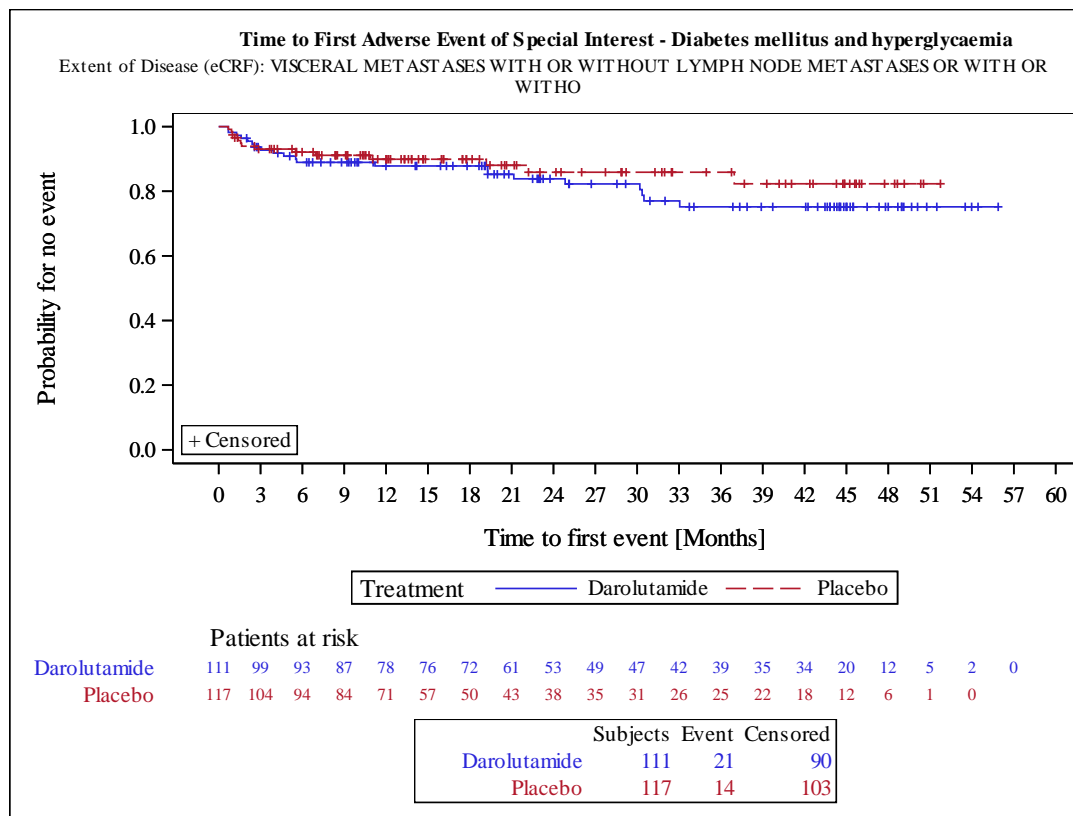


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.11.3  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	43 ( 6.6)	30 ( 4.6)
Number of censored patients, n (%)	609 ( 93.4)	620 ( 95.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.058	
95% CI	0.660, 1.695	
p-value	0.8149	
Odds Ratio	1.459	
95% CI	0.903, 2.357	
p-value	0.1224	
Relative Risk	1.429	
95% CI	0.908, 2.249	
p-value	0.1229	
Risk Difference	0.020	
95% CI	-0.005, 0.045	
p-value	0.1201	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.3.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.1634
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	2/ 15 ( 13.3)	0.253	( 0.023, 2.813)	0.2277	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	36/518 ( 6.9)	20/518 ( 3.9)	1.389	( 0.799, 2.412)	0.2420	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	6/111 ( 5.4)	8/117 ( 6.8)	0.496	( 0.170, 1.451)	0.1920	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0944
ALP < ULN	26/290 ( 9.0)	13/288 ( 4.5)	1.612	( 0.825, 3.149)	0.1582	
ALP >= ULN	17/362 ( 4.7)	17/362 ( 4.7)	0.652	( 0.328, 1.298)	0.2207	
Age (years)						0.8262
<65	10/243 ( 4.1)	5/232 ( 2.2)	1.310	( 0.443, 3.874)	0.6247	
65-74	21/303 ( 6.9)	15/305 ( 4.9)	1.122	( 0.574, 2.193)	0.7361	
>=75	12/106 ( 11.3)	10/113 ( 8.8)	0.852	( 0.363, 1.999)	0.7131	
Race						0.3537
White	26/345 ( 7.5)	25/331 ( 7.6)	0.695	( 0.398, 1.213)	0.1981	
Asian	9/231 ( 3.9)	4/243 ( 1.6)	1.953	( 0.597, 6.386)	0.2596	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 50 ( 8.0)	1/ 48 ( 2.1)	2.928	( 0.320, 26.806)	0.3198	
Geographical region						0.5250
North America	17/125 ( 13.6)	10/117 ( 8.5)	1.240	( 0.560, 2.742)	0.5954	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	4/242 ( 1.7)	1.708	( 0.511, 5.713)	0.3794	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	16/291 ( 5.5)	0.738	( 0.373, 1.460)	0.3810	
PSA at Baseline						0.9555
PSA < median	25/316 ( 7.9)	18/333 ( 5.4)	1.125	( 0.610, 2.073)	0.7067	
PSA >= median	18/336 ( 5.4)	11/316 ( 3.5)	1.094	( 0.511, 2.343)	0.8165	
ECOG at Baseline						0.6019
0	27/466 ( 5.8)	21/461 ( 4.6)	0.949	( 0.533, 1.690)	0.8590	
1	16/186 ( 8.6)	9/187 ( 4.8)	1.259	( 0.551, 2.876)	0.5840	
Gleason score						0.5101
<8	6/122 ( 4.9)	6/118 ( 5.1)	0.758	( 0.243, 2.364)	0.6323	
>=8	36/506 ( 7.1)	23/512 ( 4.5)	1.161	( 0.683, 1.972)	0.5816	
Metastases at initial diagnosis						0.8434
Yes	34/559 ( 6.1)	24/562 ( 4.3)	1.048	( 0.617, 1.778)	0.8627	
No	8/ 86 ( 9.3)	5/ 82 ( 6.1)	1.164	( 0.378, 3.587)	0.7907	
High volume disease						0.9652
Yes	34/498 ( 6.8)	24/506 ( 4.7)	1.055	( 0.621, 1.792)	0.8424	
No	9/154 ( 5.8)	6/144 ( 4.2)	1.074	( 0.380, 3.034)	0.8928	
High risk disease						0.1382
Yes	33/453 ( 7.3)	18/457 ( 3.9)	1.308	( 0.730, 2.343)	0.3658	
No	10/199 ( 5.0)	12/193 ( 6.2)	0.658	( 0.283, 1.529)	0.3274	
Concomitant statin use						0.8316
Yes	20/469 ( 4.3)	15/480 ( 3.1)	0.944	( 0.479, 1.861)	0.8690	
No	23/183 ( 12.6)	15/170 ( 8.8)	1.139	( 0.591, 2.195)	0.6975	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

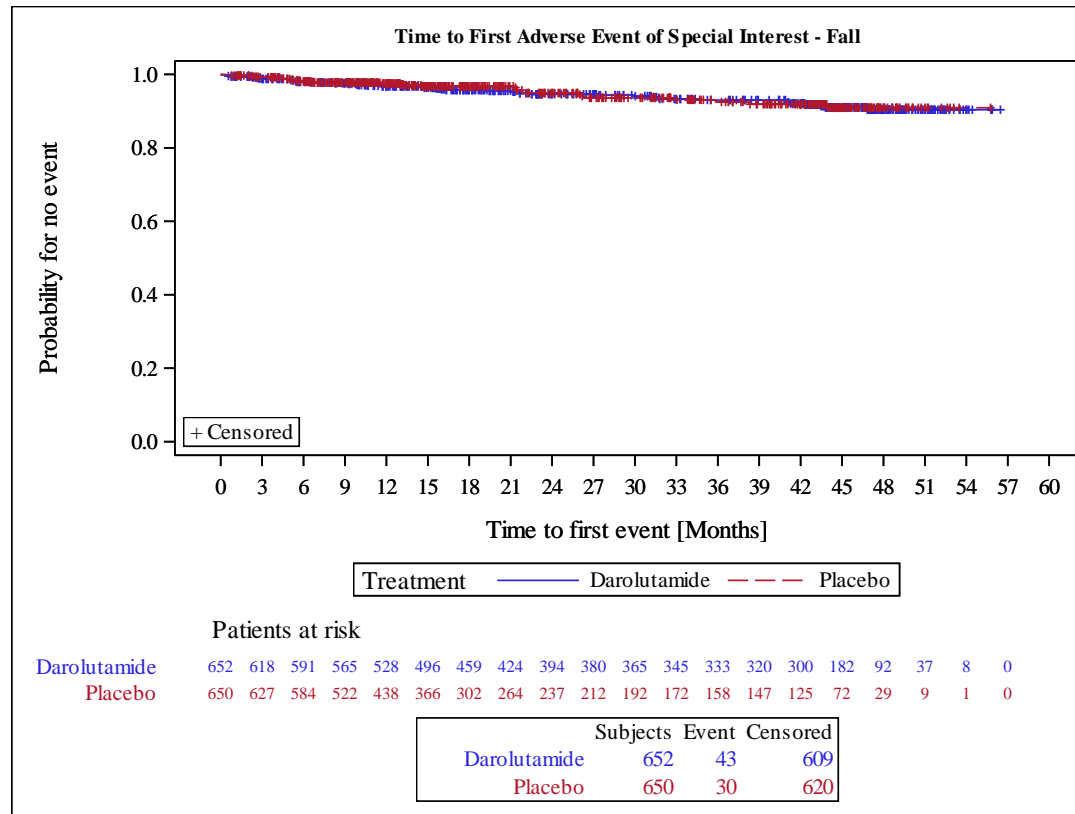
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.4

Summary of Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	315 ( 48.3)	319 ( 49.1)
Number of censored patients, n (%)	337 ( 51.7)	331 ( 50.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.2, 1.7)	1.2 ( 1.0, 1.8)
Median (95% CI)	35.9 (13.9, NE)	18.2 ( 9.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.937	
95% CI	0.802, 1.096	
p-value	0.4156	
Odds Ratio	0.970	
95% CI	0.780, 1.205	
p-value	0.7827	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.881, 1.101	
p-value	0.7827	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.062, 0.047	
p-value	0.7827	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	10/ 23 ( 43.5)	10/ 15 ( 66.7)	0.478	( 0.197, 1.159)	0.0952	0.1656
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	254/518 ( 49.0)	247/518 ( 47.7)	1.000	( 0.839, 1.192)	0.9990	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	51/111 ( 45.9)	62/117 ( 53.0)	0.776	( 0.535, 1.127)	0.1795	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	150/290 ( 51.7)	155/288 ( 53.8)	0.900	( 0.719, 1.128)	0.3585	0.6434
ALP >= ULN	165/362 ( 45.6)	164/362 ( 45.3)	0.973	( 0.784, 1.209)	0.8073	
<b>Age (years)</b>						
<65	114/243 ( 46.9)	101/232 ( 43.5)	1.054	( 0.806, 1.379)	0.6982	0.5455
65-74	149/303 ( 49.2)	159/305 ( 52.1)	0.899	( 0.719, 1.125)	0.3503	
>=75	52/106 ( 49.1)	59/113 ( 52.2)	0.842	( 0.579, 1.225)	0.3669	
<b>Race</b>						
White	182/345 ( 52.8)	175/331 ( 52.9)	0.928	( 0.753, 1.142)	0.4789	0.9969
Asian	92/231 ( 39.8)	99/243 ( 40.7)	0.945	( 0.711, 1.256)	0.6961	
Black or African American	14/ 26 ( 53.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.806	( 0.383, 1.694)	0.5658	
Other or not reported	27/ 50 ( 54.0)	30/ 48 ( 62.5)	0.919	( 0.544, 1.551)	0.7493	
<b>Geographical region</b>						
North America	71/125 ( 56.8)	75/117 ( 64.1)	0.759	( 0.548, 1.052)	0.0951	0.3780
Asia Pacific	90/230 ( 39.1)	97/242 ( 40.1)	0.945	( 0.709, 1.259)	0.6993	
Rest of the World	154/297 ( 51.9)	147/291 ( 50.5)	0.983	( 0.784, 1.234)	0.8838	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	173/316 ( 54.7)	174/333 ( 52.3)	1.019	( 0.825, 1.258)	0.8618	0.2961
PSA >= median	142/336 ( 42.3)	144/316 ( 45.6)	0.872	( 0.692, 1.100)	0.2486	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	228/466 ( 48.9)	225/461 ( 48.8)	1.000	( 0.832, 1.202)	0.9960	0.2816
1	87/186 ( 46.8)	92/187 ( 49.2)	0.809	( 0.602, 1.086)	0.1561	
<b>Gleason score</b>						
<8	65/122 ( 53.3)	64/118 ( 54.2)	0.882	( 0.624, 1.247)	0.4779	0.7073
>=8	239/506 ( 47.2)	242/512 ( 47.3)	0.967	( 0.809, 1.157)	0.7143	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	264/559 ( 47.2)	273/562 ( 48.6)	0.928	( 0.784, 1.100)	0.3886	0.6084
No	49/ 86 ( 57.0)	43/ 82 ( 52.4)	1.022	( 0.678, 1.542)	0.9162	
<b>High volume disease</b>						
Yes	245/498 ( 49.2)	249/506 ( 49.2)	0.955	( 0.801, 1.140)	0.6107	0.6312
No	70/154 ( 45.5)	70/144 ( 48.6)	0.883	( 0.634, 1.231)	0.4635	
<b>High risk disease</b>						
Yes	215/453 ( 47.5)	214/457 ( 46.8)	0.989	( 0.819, 1.196)	0.9127	0.3435
No	100/199 ( 50.3)	105/193 ( 54.4)	0.830	( 0.630, 1.092)	0.1812	
<b>Concomitant statin use</b>						
Yes	216/469 ( 46.1)	223/480 ( 46.5)	0.949	( 0.787, 1.145)	0.5834	0.7521
No	99/183 ( 54.1)	96/170 ( 56.5)	0.894	( 0.675, 1.184)	0.4340	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

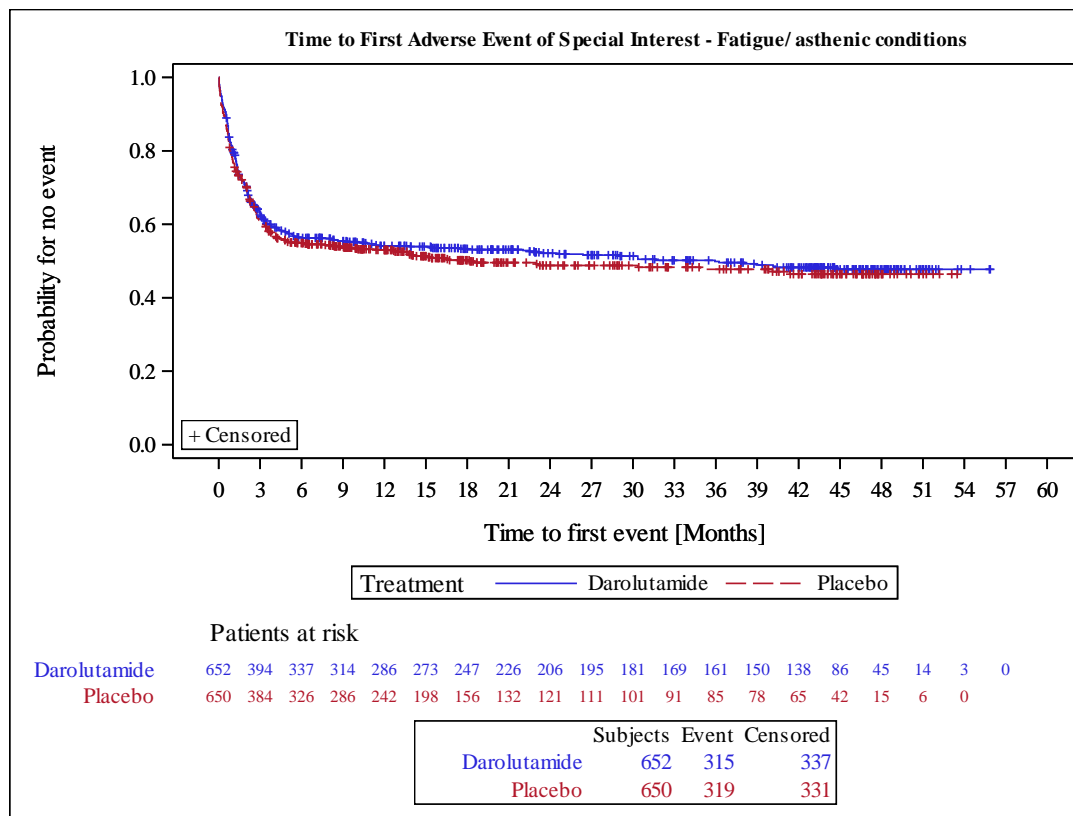
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.5

Summary of Adverse Events of Special Topics - Weight decreased

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	22 ( 3.4)	35 ( 5.4)
Number of censored patients, n (%)	630 ( 96.6)	615 ( 94.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.518	
95% CI	0.302, 0.887	
p-value	0.0147	
Odds Ratio	0.614	
95% CI	0.356, 1.058	
p-value	0.0789	
Relative Risk	0.627	
95% CI	0.372, 1.056	
p-value	0.0793	
Risk Difference	-0.020	
95% CI	-0.042, 0.002	
p-value	0.0760	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9519
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	17/518 ( 3.3)	26/518 ( 5.0)	0.530	( 0.286, 0.983)	0.0407	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	4/111 ( 3.6)	8/117 ( 6.8)	0.453	( 0.135, 1.515)	0.1874	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.7338
ALP < ULN	7/290 ( 2.4)	13/288 ( 4.5)	0.436	( 0.173, 1.100)	0.0709	
ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
Age (years)						0.6898
<65	7/243 ( 2.9)	12/232 ( 5.2)	0.460	( 0.180, 1.175)	0.0963	
65-74	11/303 ( 3.6)	14/305 ( 4.6)	0.638	( 0.287, 1.419)	0.2670	
>=75	4/106 ( 3.8)	9/113 ( 8.0)	0.392	( 0.118, 1.295)	0.1121	
Race						0.6269
White	10/345 ( 2.9)	19/331 ( 5.7)	0.394	( 0.182, 0.854)	0.0146	
Asian	9/231 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.819	( 0.331, 2.028)	0.6660	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	3/ 48 ( 6.3)	0.623	( 0.104, 3.734)	0.6011	
Geographical region						0.2985
North America	8/125 ( 6.4)	11/117 ( 9.4)	0.598	( 0.239, 1.497)	0.2673	
Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.722)	0.0057	
PSA at Baseline						0.3450
PSA < median	14/316 ( 4.4)	19/333 ( 5.7)	0.640	( 0.319, 1.282)	0.2044	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
ECOG at Baseline						0.8252
0	11/466 ( 2.4)	19/461 ( 4.1)	0.483	( 0.229, 1.020)	0.0514	
1	11/186 ( 5.9)	16/187 ( 8.6)	0.545	( 0.251, 1.185)	0.1201	
Gleason score						0.3198
<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	
>=8	19/506 ( 3.8)	25/512 ( 4.9)	0.624	( 0.341, 1.140)	0.1216	
Metastases at initial diagnosis						0.3314
Yes	18/559 ( 3.2)	31/562 ( 5.5)	0.485	( 0.270, 0.871)	0.0134	
No	4/ 86 ( 4.7)	3/ 82 ( 3.7)	1.023	( 0.226, 4.631)	0.9760	
High volume disease						0.8526
Yes	19/498 ( 3.8)	31/506 ( 6.1)	0.504	( 0.283, 0.897)	0.0177	
No	3/154 ( 1.9)	4/144 ( 2.8)	0.611	( 0.136, 2.750)	0.5168	
High risk disease						0.2568
Yes	18/453 ( 4.0)	24/457 ( 5.3)	0.621	( 0.335, 1.151)	0.1269	
No	4/199 ( 2.0)	11/193 ( 5.7)	0.295	( 0.093, 0.932)	0.0273	
Concomitant statin use						0.4656
Yes	13/469 ( 2.8)	18/480 ( 3.8)	0.631	( 0.308, 1.293)	0.2046	
No	9/183 ( 4.9)	17/170 ( 10.0)	0.401	( 0.177, 0.904)	0.0228	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

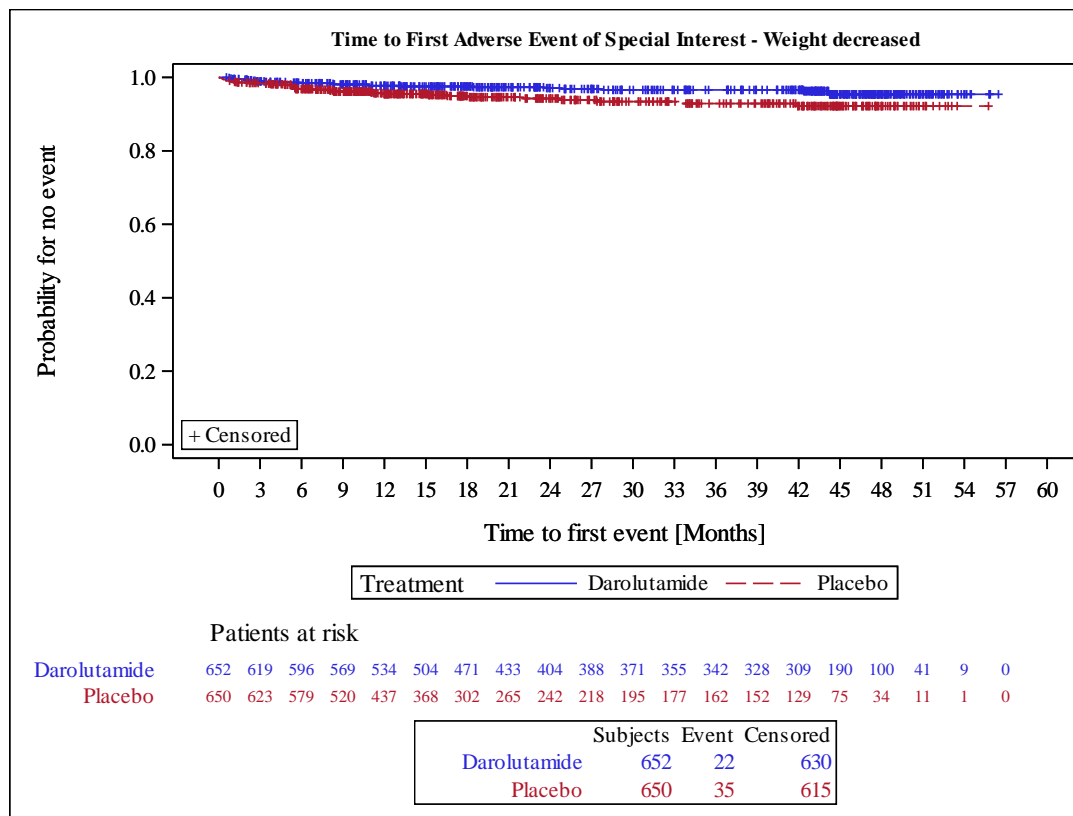
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.11.6  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	108 ( 16.6)	88 ( 13.5)
Number of censored patients, n (%)	544 ( 83.4)	562 ( 86.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.180	
95% CI	0.890, 1.565	
p-value	0.2498	
Odds Ratio	1.268	
95% CI	0.934, 1.720	
p-value	0.1274	
Relative Risk	1.224	
95% CI	0.944, 1.586	
p-value	0.1278	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.009, 0.069	
p-value	0.1265	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2008
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	6/ 23 ( 26.1)	3/ 15 ( 20.0)	1.329	( 0.332, 5.317)	0.6838	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	91/518 ( 17.6)	68/518 ( 13.1)	1.300	( 0.948, 1.781)	0.1017	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	11/111 ( 9.9)	17/117 ( 14.5)	0.621	( 0.290, 1.328)	0.2145	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0503
ALP < ULN	49/290 ( 16.9)	29/288 ( 10.1)	1.695	( 1.071, 2.685)	0.0227	
ALP >= ULN	59/362 ( 16.3)	59/362 ( 16.3)	0.916	( 0.637, 1.317)	0.6362	
Age (years)						0.1278
<65	49/243 ( 20.2)	28/232 ( 12.1)	1.643	( 1.032, 2.617)	0.0345	
65-74	46/303 ( 15.2)	42/305 ( 13.8)	1.062	( 0.698, 1.615)	0.7777	
>=75	13/106 ( 12.3)	18/113 ( 15.9)	0.709	( 0.346, 1.452)	0.3438	
Race						0.4875
White	62/345 ( 18.0)	43/331 ( 13.0)	1.321	( 0.894, 1.952)	0.1602	
Asian	37/231 ( 16.0)	40/243 ( 16.5)	0.957	( 0.612, 1.498)	0.8487	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	2/ 28 ( 7.1)	1.011	( 0.142, 7.207)	0.9916	
Other or not reported	7/ 50 ( 14.0)	3/ 48 ( 6.3)	2.078	( 0.534, 8.089)	0.2807	
Geographical region						0.3800
North America	30/125 ( 24.0)	22/117 ( 18.8)	1.286	( 0.742, 2.232)	0.3680	
Asia Pacific	37/230 ( 16.1)	40/242 ( 16.5)	0.958	( 0.612, 1.499)	0.8514	
Rest of the World	41/297 ( 13.8)	26/291 ( 8.9)	1.397	( 0.852, 2.289)	0.1827	
PSA at Baseline						0.4649
PSA < median	58/316 ( 18.4)	46/333 ( 13.8)	1.304	( 0.885, 1.922)	0.1786	
PSA >= median	50/336 ( 14.9)	42/316 ( 13.3)	1.061	( 0.703, 1.602)	0.7756	
ECOG at Baseline						0.0118
0	86/466 ( 18.5)	57/461 ( 12.4)	1.474	( 1.054, 2.061)	0.0225	
1	22/186 ( 11.8)	31/187 ( 16.6)	0.650	( 0.376, 1.126)	0.1214	
Gleason score						0.7150
<8	17/122 ( 13.9)	12/118 ( 10.2)	1.286	( 0.613, 2.697)	0.5044	
>=8	88/506 ( 17.4)	74/512 ( 14.5)	1.172	( 0.860, 1.598)	0.3131	
Metastases at initial diagnosis						0.0634
Yes	87/559 ( 15.6)	78/562 ( 13.9)	1.080	( 0.795, 1.467)	0.6223	
No	20/ 86 ( 23.3)	8/ 82 ( 9.8)	2.381	( 1.047, 5.412)	0.0327	
High volume disease						0.1879
Yes	78/498 ( 15.7)	71/506 ( 14.0)	1.045	( 0.756, 1.442)	0.7907	
No	30/154 ( 19.5)	17/144 ( 11.8)	1.723	( 0.950, 3.125)	0.0693	
High risk disease						0.1376
Yes	72/453 ( 15.9)	67/457 ( 14.7)	1.026	( 0.735, 1.433)	0.8799	
No	36/199 ( 18.1)	21/193 ( 10.9)	1.662	( 0.970, 2.850)	0.0613	
Concomitant statin use						0.3458
Yes	72/469 ( 15.4)	65/480 ( 13.5)	1.070	( 0.764, 1.498)	0.6929	
No	36/183 ( 19.7)	23/170 ( 13.5)	1.469	( 0.870, 2.481)	0.1471	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

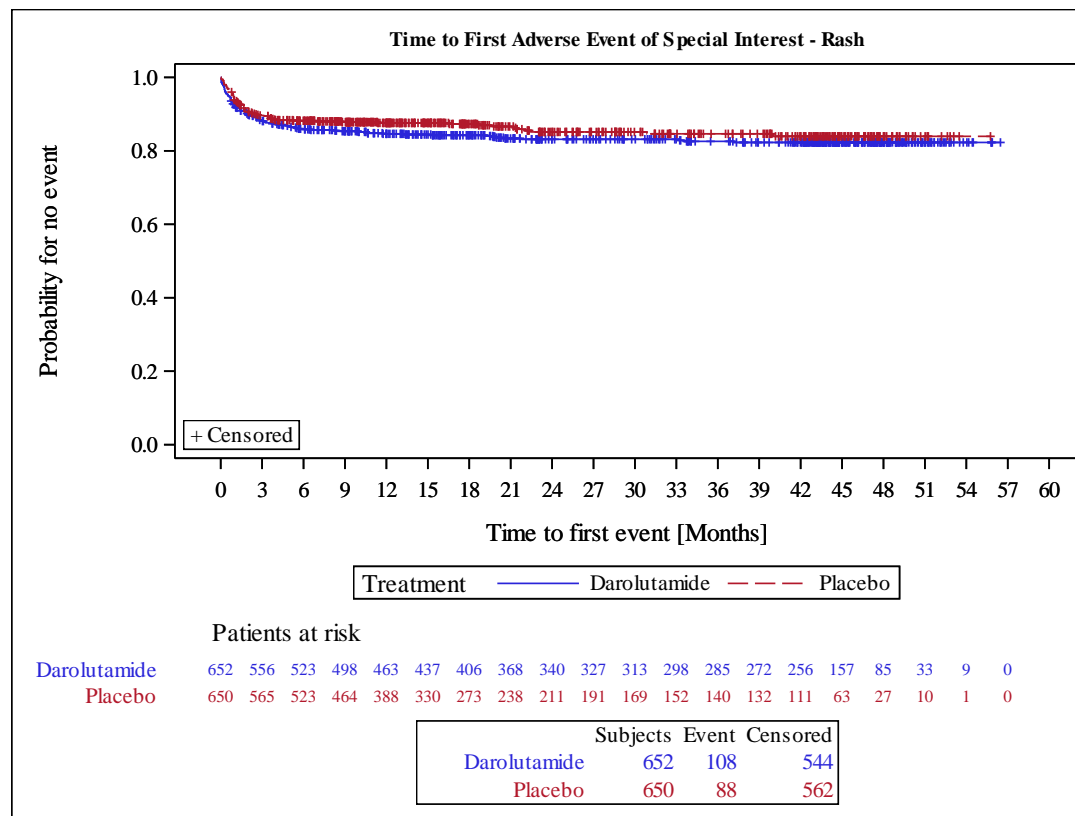
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

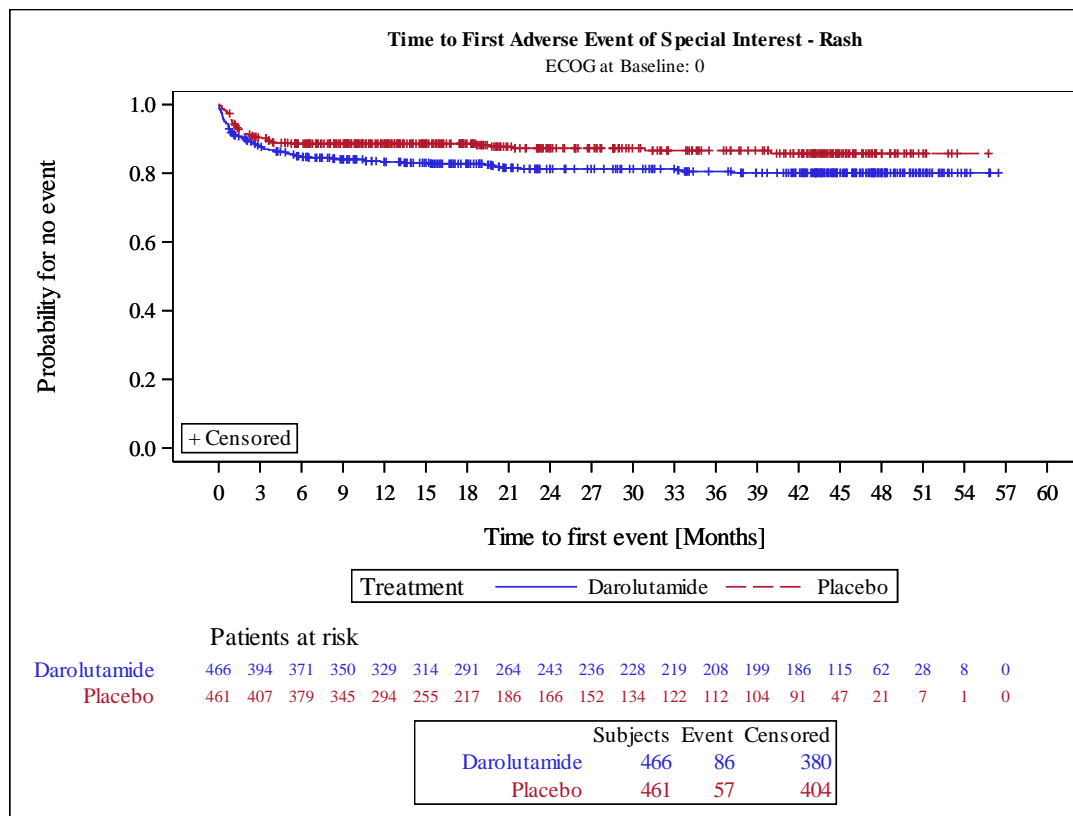


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

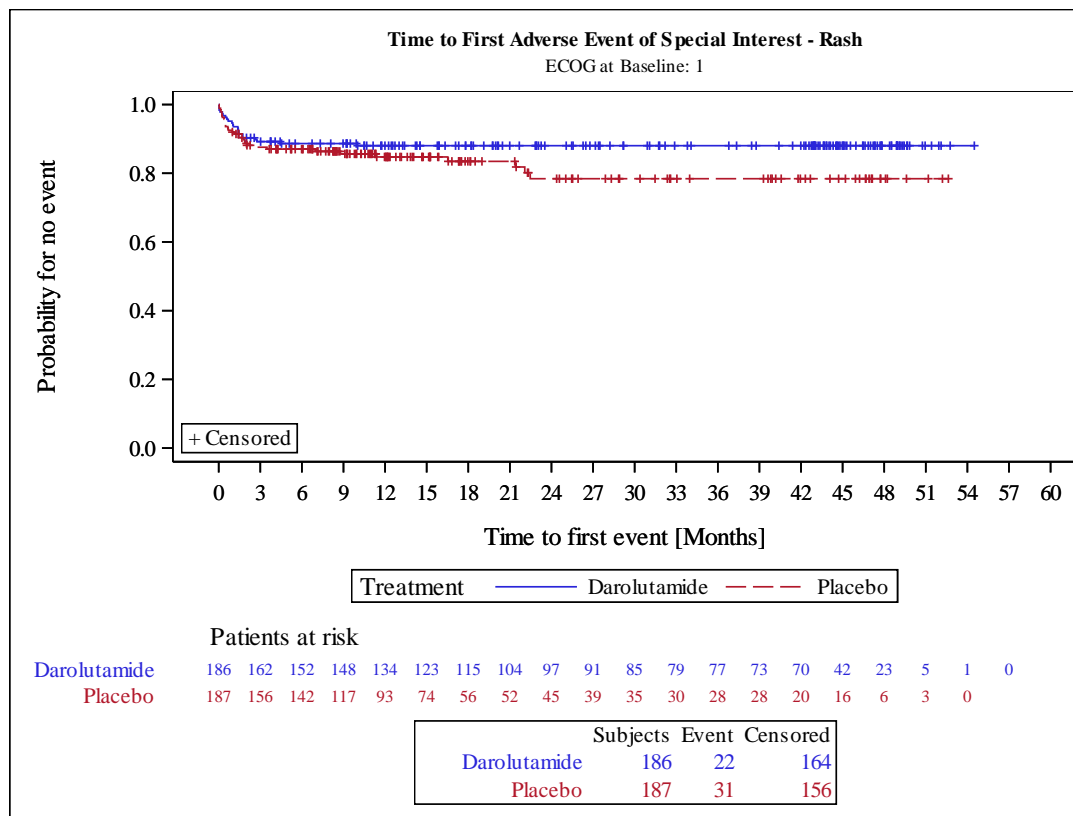


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.7

Summary of Adverse Events of Special Topics - Seizure

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	648 ( 99.4)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	3.846	
95% CI	0.430, 34.433	
p-value	0.1945	
Odds Ratio	4.006	
95% CI	0.447, 35.940	
p-value	0.2151	
Relative Risk	3.988	
95% CI	0.447, 35.582	
p-value	0.2155	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.002, 0.011	
p-value	0.1793	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	2/243 ( 0.8)	1/232 ( 0.4)			
65-74	2/303 ( 0.7)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	2/345 ( 0.6)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	1/291 ( 0.3)			
PSA at Baseline					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	2/336 ( 0.6)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	4/466 ( 0.9)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	3/506 ( 0.6)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	1/559 ( 0.2)	0/562 ( 0.0)			
No	2/ 86 ( 2.3)	1/ 82 ( 1.2)			
High volume disease					
Yes	3/498 ( 0.6)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	3/183 ( 1.6)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

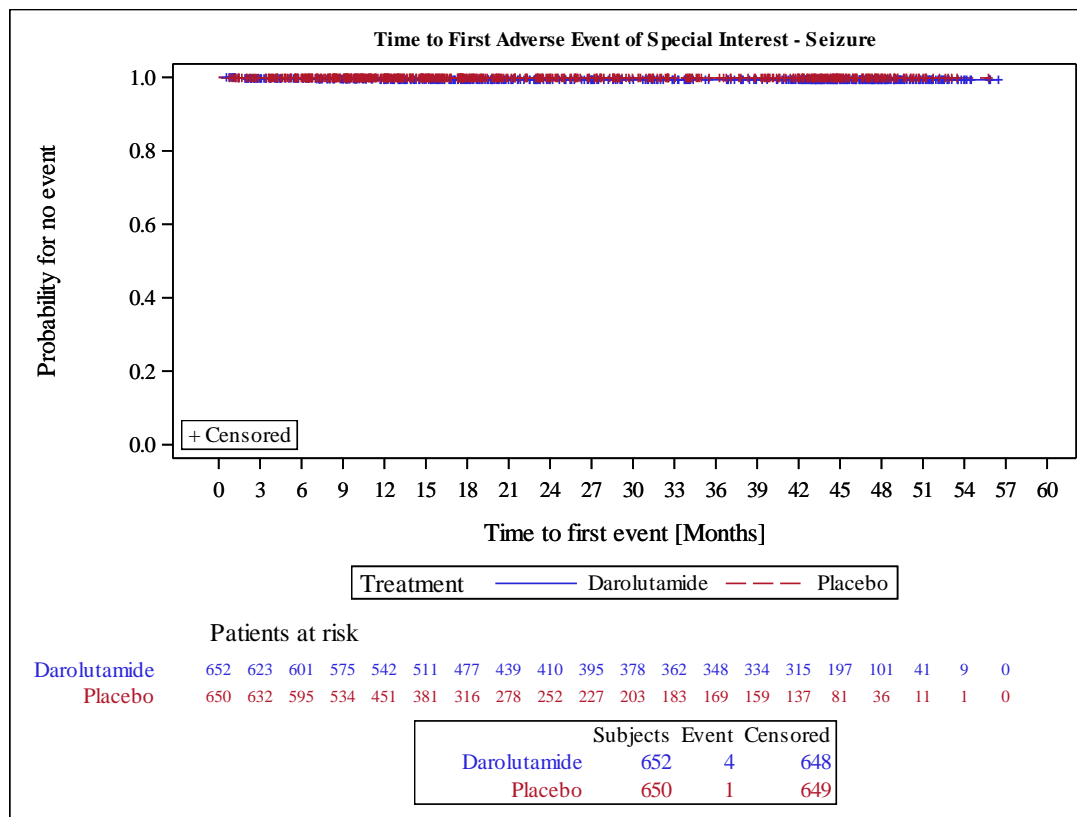
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.11.8  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	89 ( 13.7)	60 ( 9.2)
Number of censored patients, n (%)	563 ( 86.3)	590 ( 90.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.226	
95% CI	0.882, 1.705	
p-value	0.2246	
Odds Ratio	1.554	
95% CI	1.099, 2.200	
p-value	0.0128	
Relative Risk	1.479	
95% CI	1.086, 2.014	
p-value	0.0130	
Risk Difference	0.044	
95% CI	0.010, 0.079	
p-value	0.0120	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2740
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	5/ 23 ( 21.7)	5/ 15 ( 33.3)	0.528	( 0.151, 1.843)	0.3075	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	72/518 ( 13.9)	47/518 ( 9.1)	1.270	( 0.877, 1.840)	0.2049	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	12/111 ( 10.8)	8/117 ( 6.8)	1.253	( 0.511, 3.074)	0.6211	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4357
ALP < ULN	45/290 ( 15.5)	35/288 ( 12.2)	1.104	( 0.709, 1.720)	0.6603	
ALP >= ULN	44/362 ( 12.2)	25/362 ( 6.9)	1.406	( 0.856, 2.309)	0.1759	
Age (years)						0.9302
<65	37/243 ( 15.2)	25/232 ( 10.8)	1.129	( 0.677, 1.882)	0.6420	
65-74	38/303 ( 12.5)	25/305 ( 8.2)	1.306	( 0.787, 2.170)	0.3000	
>=75	14/106 ( 13.2)	10/113 ( 8.8)	1.240	( 0.546, 2.815)	0.6064	
Race						0.2353
White	49/345 ( 14.2)	37/331 ( 11.2)	1.011	( 0.658, 1.554)	0.9604	
Asian	24/231 ( 10.4)	15/243 ( 6.2)	1.445	( 0.755, 2.765)	0.2637	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	7/ 28 ( 25.0)	0.793	( 0.279, 2.255)	0.6636	
Other or not reported	8/ 50 ( 16.0)	1/ 48 ( 2.1)	7.836	( 0.979, 62.720)	0.0215	
Geographical region						0.1322
North America	22/125 ( 17.6)	22/117 ( 18.8)	0.707	( 0.389, 1.285)	0.2535	
Asia Pacific	23/230 ( 10.0)	15/242 ( 6.2)	1.382	( 0.719, 2.659)	0.3300	
Rest of the World	44/297 ( 14.8)	23/291 ( 7.9)	1.565	( 0.942, 2.599)	0.0810	
PSA at Baseline						0.7780
PSA < median	42/316 ( 13.3)	29/333 ( 8.7)	1.263	( 0.785, 2.032)	0.3352	
PSA >= median	47/336 ( 14.0)	31/316 ( 9.8)	1.182	( 0.748, 1.868)	0.4731	
ECOG at Baseline						0.6714
0	62/466 ( 13.3)	41/461 ( 8.9)	1.281	( 0.861, 1.906)	0.2199	
1	27/186 ( 14.5)	19/187 ( 10.2)	1.079	( 0.597, 1.952)	0.8003	
Gleason score						0.6501
<8	21/122 ( 17.2)	12/118 ( 10.2)	1.492	( 0.733, 3.037)	0.2667	
>=8	64/506 ( 12.6)	43/512 ( 8.4)	1.238	( 0.839, 1.828)	0.2812	
Metastases at initial diagnosis						0.3920
Yes	75/559 ( 13.4)	48/562 ( 8.5)	1.289	( 0.895, 1.857)	0.1717	
No	11/ 86 ( 12.8)	10/ 82 ( 12.2)	0.886	( 0.375, 2.094)	0.7824	
High volume disease						0.2432
Yes	63/498 ( 12.7)	38/506 ( 7.5)	1.382	( 0.922, 2.073)	0.1157	
No	26/154 ( 16.9)	22/144 ( 15.3)	0.938	( 0.530, 1.661)	0.8278	
High risk disease						0.5281
Yes	54/453 ( 11.9)	33/457 ( 7.2)	1.329	( 0.859, 2.057)	0.1997	
No	35/199 ( 17.6)	27/193 ( 14.0)	1.100	( 0.665, 1.821)	0.7088	
Concomitant statin use						0.3621
Yes	68/469 ( 14.5)	43/480 ( 9.0)	1.358	( 0.924, 1.994)	0.1179	
No	21/183 ( 11.5)	17/170 ( 10.0)	0.926	( 0.487, 1.762)	0.8158	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

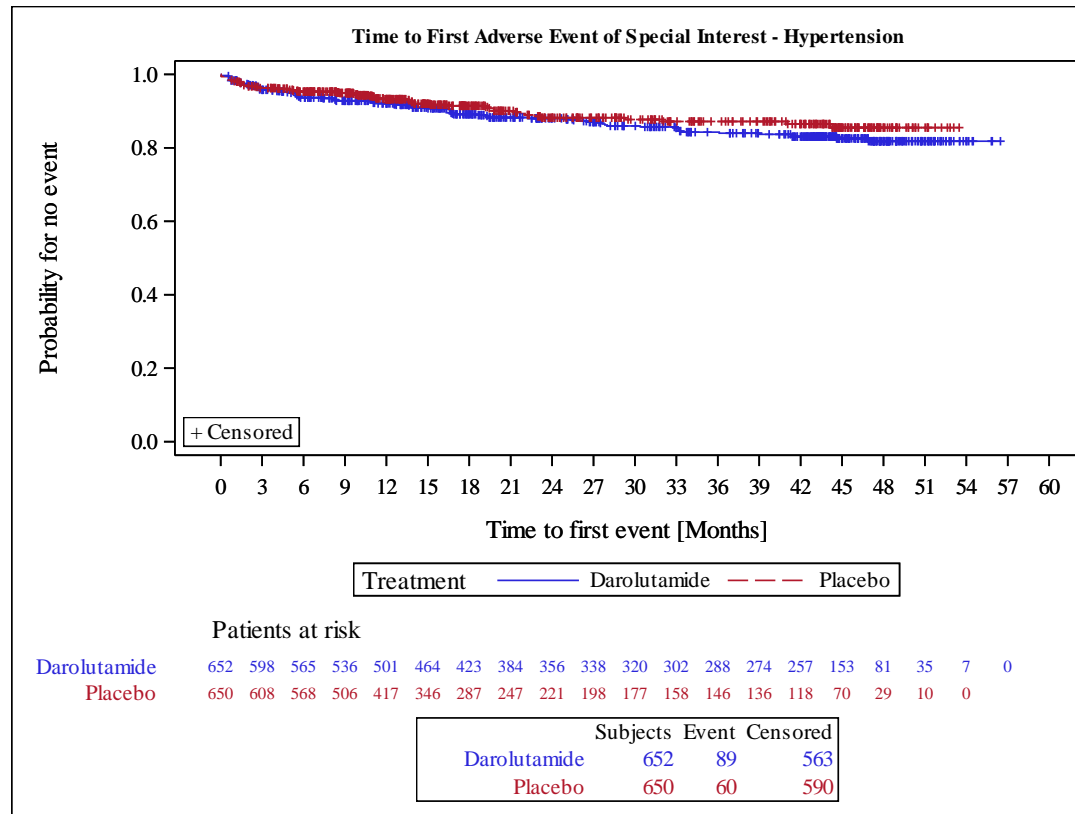
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.9

Summary of Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	133 ( 20.4)	141 ( 21.7)
Number of censored patients, n (%)	519 ( 79.6)	509 ( 78.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (29.4, NE)	22.9 (16.0, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.870	
95% CI	0.686, 1.103	
p-value	0.2501	
Odds Ratio	0.925	
95% CI	0.709, 1.208	
p-value	0.5670	
Relative Risk	0.940	
95% CI	0.762, 1.161	
p-value	0.5671	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.057, 0.031	
p-value	0.5669	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2333
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	7/ 23 ( 30.4)	5/ 15 ( 33.3)	0.811	( 0.257, 2.560)	0.7192	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	107/518 ( 20.7)	106/518 ( 20.5)	0.962	( 0.735, 1.259)	0.7784	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	19/111 ( 17.1)	30/117 ( 25.6)	0.537	( 0.301, 0.957)	0.0318	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9001
ALP < ULN	70/290 ( 24.1)	75/288 ( 26.0)	0.856	( 0.618, 1.187)	0.3499	
ALP >= ULN	63/362 ( 17.4)	66/362 ( 18.2)	0.890	( 0.629, 1.258)	0.5090	
Age (years)						0.2082
<65	48/243 ( 19.8)	60/232 ( 25.9)	0.678	( 0.463, 0.993)	0.0439	
65-74	66/303 ( 21.8)	59/305 ( 19.3)	1.079	( 0.759, 1.534)	0.6699	
>=75	19/106 ( 17.9)	22/113 ( 19.5)	0.848	( 0.459, 1.570)	0.5989	
Race						0.2474
White	80/345 ( 23.2)	83/331 ( 25.1)	0.824	( 0.605, 1.122)	0.2171	
Asian	23/231 ( 10.0)	25/243 ( 10.3)	0.938	( 0.532, 1.654)	0.8241	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.437	( 0.184, 1.041)	0.0527	
Other or not reported	22/ 50 ( 44.0)	18/ 48 ( 37.5)	1.185	( 0.635, 2.211)	0.5923	
Geographical region						0.3018
North America	41/125 ( 32.8)	50/117 ( 42.7)	0.647	( 0.427, 0.980)	0.0371	
Asia Pacific	24/230 ( 10.4)	24/242 ( 9.9)	1.035	( 0.587, 1.823)	0.9062	
Rest of the World	68/297 ( 22.9)	67/291 ( 23.0)	0.887	( 0.632, 1.245)	0.4897	
PSA at Baseline						0.1132
PSA < median	66/316 ( 20.9)	85/333 ( 25.5)	0.730	( 0.528, 1.008)	0.0542	
PSA >= median	67/336 ( 19.9)	55/316 ( 17.4)	1.105	( 0.773, 1.580)	0.5805	
ECOG at Baseline						0.2731
0	97/466 ( 20.8)	95/461 ( 20.6)	0.965	( 0.726, 1.281)	0.8026	
1	36/186 ( 19.4)	44/187 ( 23.5)	0.696	( 0.447, 1.085)	0.1075	
Gleason score						0.7579
<8	30/122 ( 24.6)	28/118 ( 23.7)	0.961	( 0.574, 1.610)	0.8804	
>=8	97/506 ( 19.2)	106/512 ( 20.7)	0.865	( 0.656, 1.141)	0.3036	
Metastases at initial diagnosis						0.3930
Yes	114/559 ( 20.4)	118/562 ( 21.0)	0.900	( 0.695, 1.165)	0.4209	
No	17/ 86 ( 19.8)	21/ 82 ( 25.6)	0.698	( 0.368, 1.325)	0.2672	
High volume disease						0.4951
Yes	96/498 ( 19.3)	108/506 ( 21.3)	0.826	( 0.627, 1.088)	0.1723	
No	37/154 ( 24.0)	33/144 ( 22.9)	1.005	( 0.628, 1.608)	0.9824	
High risk disease						0.3590
Yes	83/453 ( 18.3)	96/457 ( 21.0)	0.799	( 0.595, 1.072)	0.1332	
No	50/199 ( 25.1)	45/193 ( 23.3)	1.019	( 0.681, 1.526)	0.9262	
Concomitant statin use						0.2101
Yes	94/469 ( 20.0)	94/480 ( 19.6)	0.951	( 0.714, 1.267)	0.7291	
No	39/183 ( 21.3)	47/170 ( 27.6)	0.699	( 0.457, 1.070)	0.0968	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

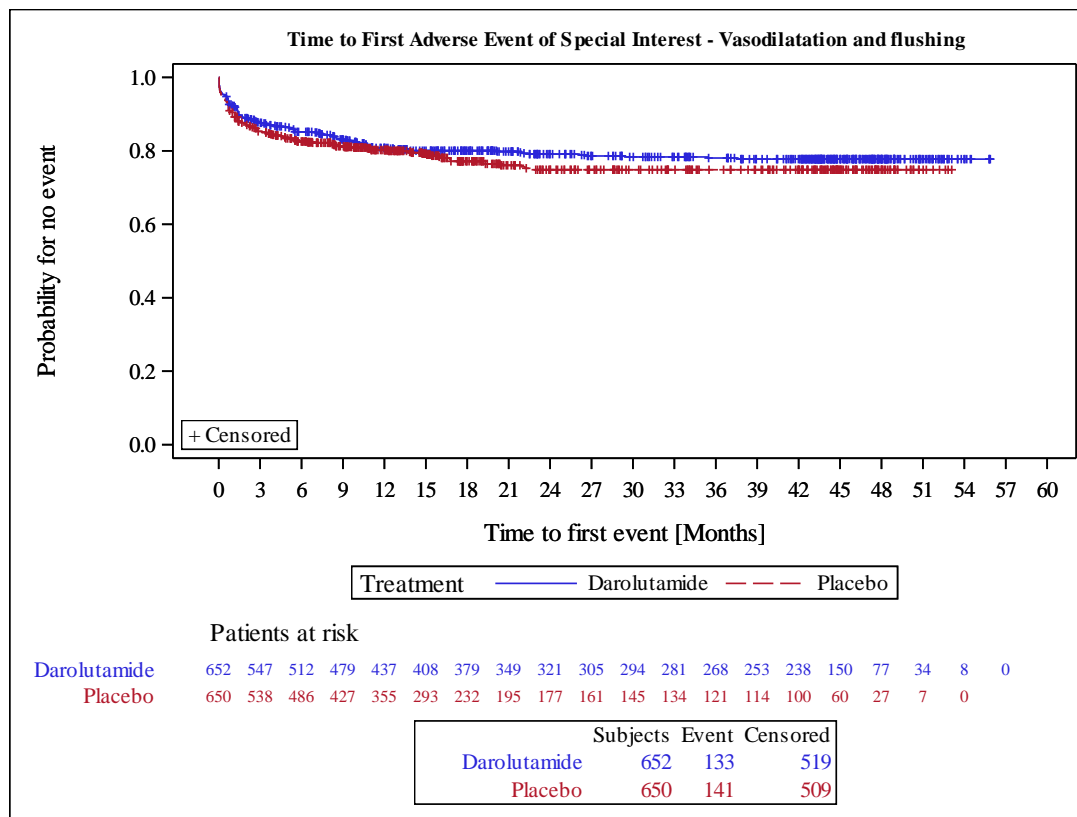
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.10

Summary of Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	23 ( 3.5)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	629 ( 96.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.593, 2.205	
p-value	0.6894	
Odds Ratio	1.548	
95% CI	0.800, 2.994	
p-value	0.1943	
Relative Risk	1.529	
95% CI	0.805, 2.903	
p-value	0.1947	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.006, 0.030	
p-value	0.1906	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.4350
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	14/518 ( 2.7)	0.942	( 0.464, 1.910)	0.8679	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	1/117 ( 0.9)	4.175	( 0.486, 35.859)	0.1571	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2118
ALP < ULN	10/290 ( 3.4)	10/288 ( 3.5)	0.836	( 0.347, 2.015)	0.6897	
ALP >= ULN	13/362 ( 3.6)	5/362 ( 1.4)	1.700	( 0.596, 4.846)	0.3158	
Age (years)						0.2623
<65	11/243 ( 4.5)	3/232 ( 1.3)	2.700	( 0.748, 9.743)	0.1144	
65-74	6/303 ( 2.0)	7/305 ( 2.3)	0.665	( 0.221, 1.997)	0.4641	
>=75	6/106 ( 5.7)	5/113 ( 4.4)	0.848	( 0.253, 2.842)	0.7890	
Race						0.9096
White	14/345 ( 4.1)	9/331 ( 2.7)	1.059	( 0.454, 2.467)	0.8944	
Asian	4/231 ( 1.7)	2/243 ( 0.8)	1.582	( 0.286, 8.766)	0.5964	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 50 ( 8.0)	4/ 48 ( 8.3)	0.868	( 0.217, 3.476)	0.8418	
Geographical region						0.5722
North America	9/125 ( 7.2)	8/117 ( 6.8)	0.718	( 0.271, 1.903)	0.5032	
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	2/242 ( 0.8)	1.608	( 0.291, 8.895)	0.5826	
Rest of the World	10/297 ( 3.4)	5/291 ( 1.7)	1.470	( 0.500, 4.324)	0.4814	
PSA at Baseline						0.4554
PSA < median	17/316 ( 5.4)	13/333 ( 3.9)	1.022	( 0.493, 2.116)	0.9542	
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	2/316 ( 0.6)	2.370	( 0.474, 11.855)	0.2791	
ECOG at Baseline						0.0071
0	20/466 ( 4.3)	7/461 ( 1.5)	2.159	( 0.907, 5.140)	0.0749	
1	3/186 ( 1.6)	8/187 ( 4.3)	0.265	( 0.069, 1.010)	0.0373	
Gleason score						0.8493
<8	4/122 ( 3.3)	3/118 ( 2.5)	1.030	( 0.228, 4.643)	0.9696	
>=8	19/506 ( 3.8)	12/512 ( 2.3)	1.178	( 0.567, 2.445)	0.6600	
Metastases at initial diagnosis						0.8222
Yes	19/559 ( 3.4)	12/562 ( 2.1)	1.186	( 0.572, 2.459)	0.6468	
No	4/ 86 ( 4.7)	3/ 82 ( 3.7)	0.992	( 0.219, 4.495)	0.9922	
High volume disease						0.9512
Yes	17/498 ( 3.4)	11/506 ( 2.2)	1.164	( 0.540, 2.511)	0.6976	
No	6/154 ( 3.9)	4/144 ( 2.8)	1.099	( 0.308, 3.913)	0.8845	
High risk disease						0.4353
Yes	18/453 ( 4.0)	10/457 ( 2.2)	1.322	( 0.605, 2.888)	0.4822	
No	5/199 ( 2.5)	5/193 ( 2.6)	0.763	( 0.219, 2.661)	0.6708	
Concomitant statin use						0.4395
Yes	12/469 ( 2.6)	6/480 ( 1.3)	1.368	( 0.505, 3.705)	0.5359	
No	11/183 ( 6.0)	9/170 ( 5.3)	0.943	( 0.390, 2.282)	0.8975	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

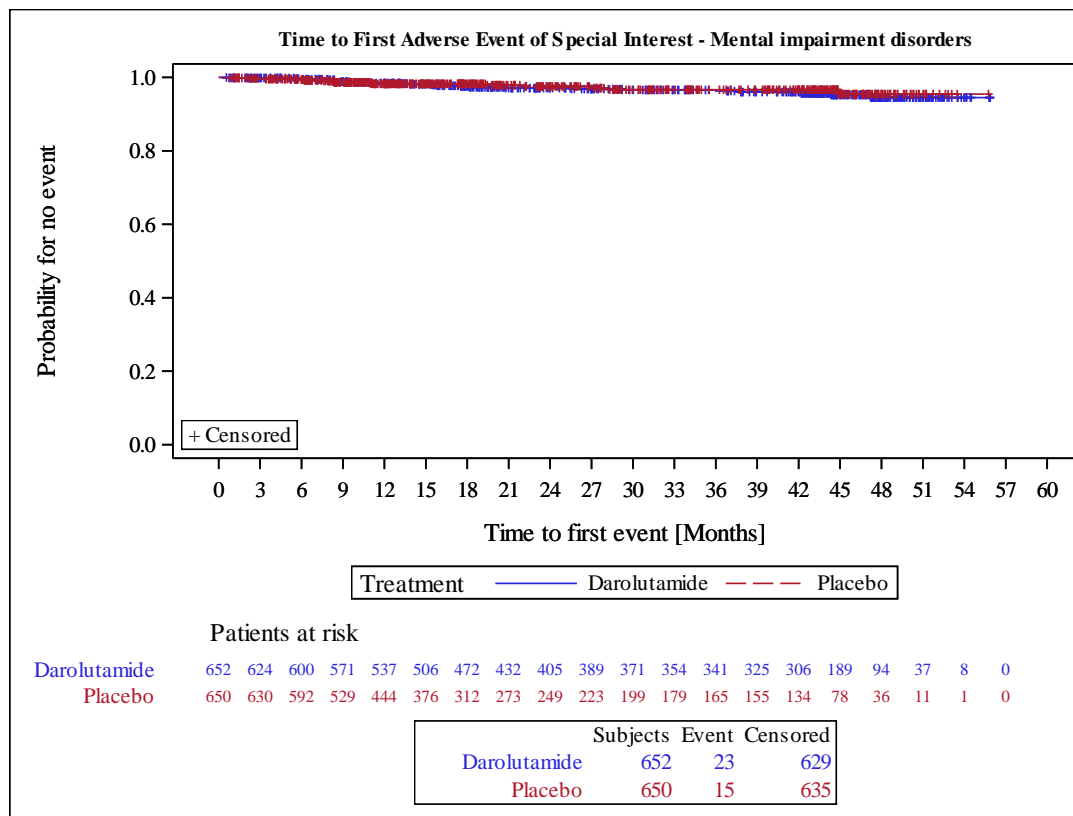
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

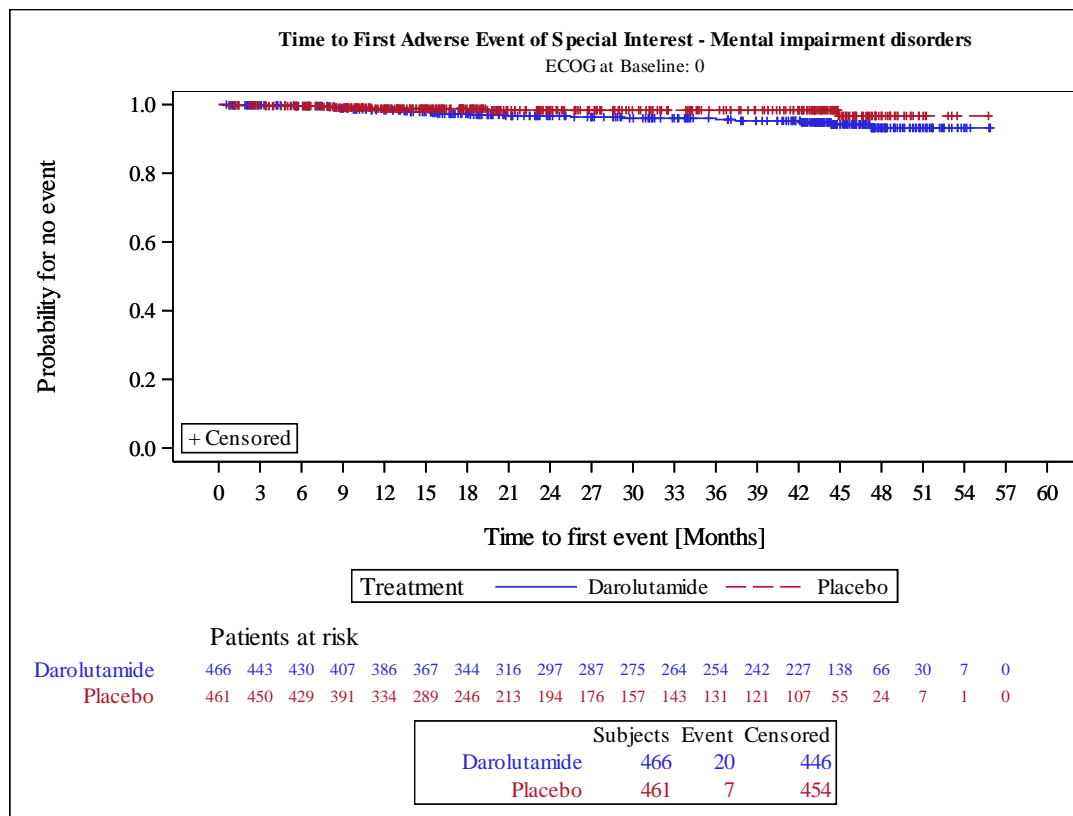


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

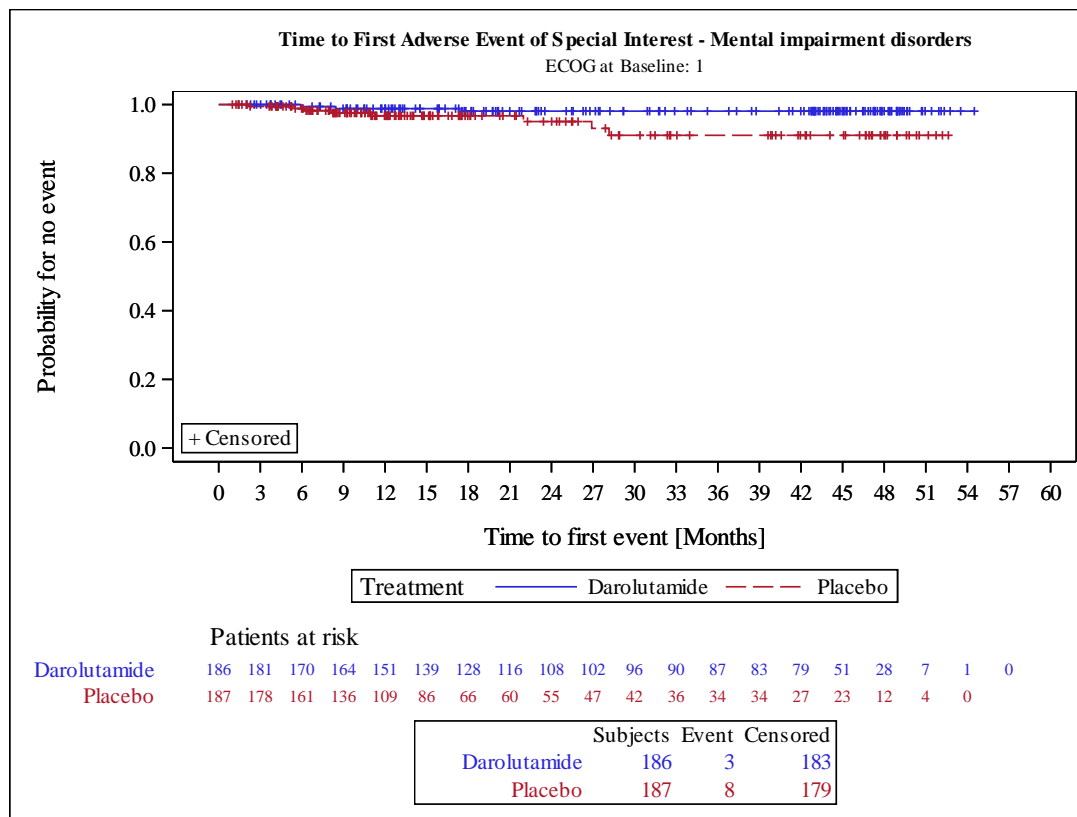


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.11

Summary of Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	24 ( 3.7)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	626 ( 96.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.744	
95% CI	0.412, 1.343	
p-value	0.3242	
Odds Ratio	0.868	
95% CI	0.478, 1.575	
p-value	0.6417	
Relative Risk	0.872	
95% CI	0.491, 1.551	
p-value	0.6418	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.025, 0.015	
p-value	0.6415	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9806
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	21/518 ( 4.1)	0.714	( 0.378, 1.349)	0.2971	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.683	( 0.114, 4.086)	0.6739	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3564
ALP < ULN	13/290 ( 4.5)	18/288 ( 6.3)	0.617	( 0.301, 1.266)	0.1836	
ALP >= ULN	8/362 ( 2.2)	6/362 ( 1.7)	1.159	( 0.400, 3.360)	0.7855	
Age (years)						0.9282
<65	11/243 ( 4.5)	12/232 ( 5.2)	0.706	( 0.309, 1.612)	0.4059	
65-74	8/303 ( 2.6)	12/305 ( 3.9)	0.626	( 0.256, 1.534)	0.3014	
>=75	2/106 ( 1.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9148
White	16/345 ( 4.6)	19/331 ( 5.7)	0.674	( 0.345, 1.317)	0.2453	
Asian	1/231 ( 0.4)	2/243 ( 0.8)	0.502	( 0.045, 5.533)	0.5655	
Black or African American	3/ 26 (11.5)	2/ 28 ( 7.1)	0.903	( 0.125, 6.506)	0.9195	
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	1.000	( 0.063, 15.997)	0.9997	
Geographical region						0.7864
North America	12/125 ( 9.6)	11/117 ( 9.4)	0.846	( 0.370, 1.937)	0.6922	
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	2/242 ( 0.8)	0.502	( 0.046, 5.543)	0.5666	
Rest of the World	8/297 ( 2.7)	11/291 ( 3.8)	0.577	( 0.229, 1.452)	0.2374	
PSA at Baseline						0.8864
PSA < median	13/316 ( 4.1)	16/333 ( 4.8)	0.709	( 0.339, 1.486)	0.3610	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	8/316 ( 2.5)	0.860	( 0.322, 2.295)	0.7624	
ECOG at Baseline						0.4111
0	15/466 ( 3.2)	14/461 ( 3.0)	0.906	( 0.434, 1.890)	0.7930	
1	6/186 ( 3.2)	9/187 ( 4.8)	0.552	( 0.195, 1.564)	0.2570	
Gleason score						0.1776
<8	8/122 ( 6.6)	4/118 ( 3.4)	1.703	( 0.510, 5.687)	0.3809	
>=8	13/506 ( 2.6)	17/512 ( 3.3)	0.665	( 0.321, 1.377)	0.2680	
Metastases at initial diagnosis						0.0906
Yes	13/559 ( 2.3)	21/562 ( 3.7)	0.529	( 0.263, 1.063)	0.0691	
No	7/ 86 ( 8.1)	3/ 82 ( 3.7)	1.956	( 0.503, 7.606)	0.3241	
High volume disease						0.4259
Yes	16/498 ( 3.2)	16/506 ( 3.2)	0.882	( 0.439, 1.772)	0.7243	
No	5/154 ( 3.2)	8/144 ( 5.6)	0.490	( 0.159, 1.513)	0.2059	
High risk disease						0.6461
Yes	9/453 ( 2.0)	12/457 ( 2.6)	0.680	( 0.285, 1.619)	0.3802	
No	12/199 ( 6.0)	12/193 ( 6.2)	0.816	( 0.364, 1.831)	0.6208	
Concomitant statin use						0.0337
Yes	15/469 ( 3.2)	10/480 ( 2.1)	1.275	( 0.567, 2.865)	0.5557	
No	6/183 ( 3.3)	14/170 ( 8.2)	0.349	( 0.134, 0.910)	0.0242	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

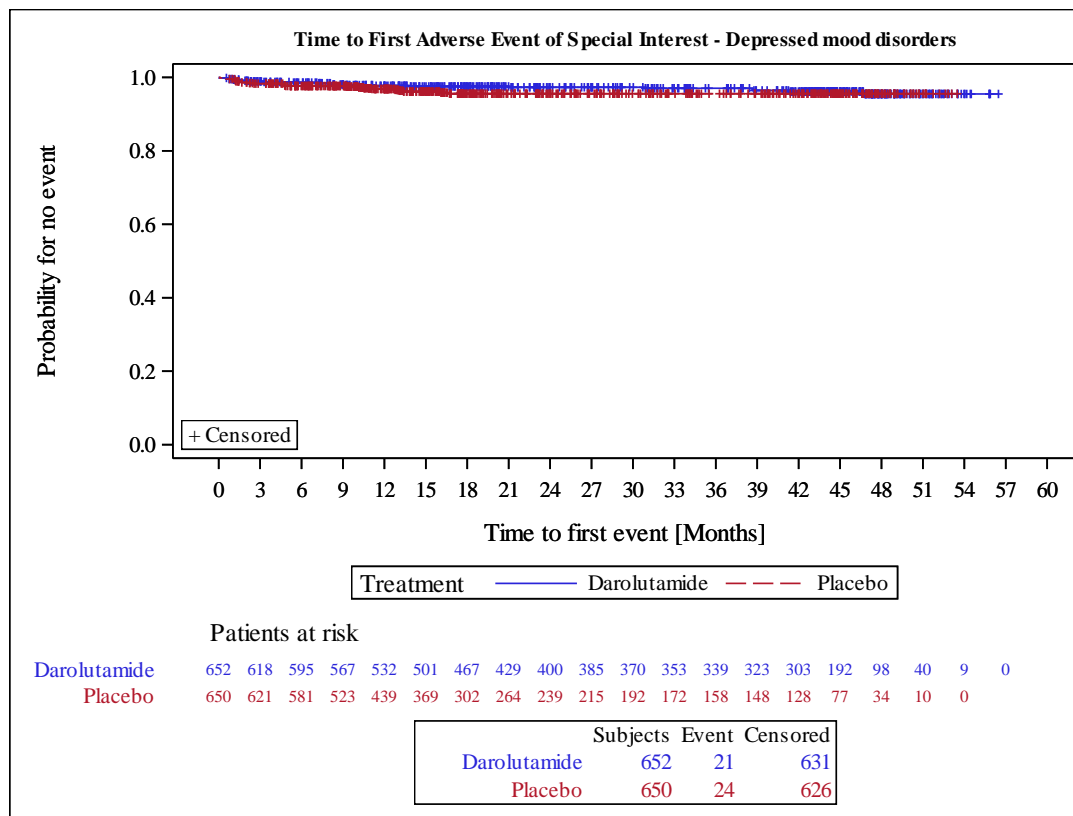
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final

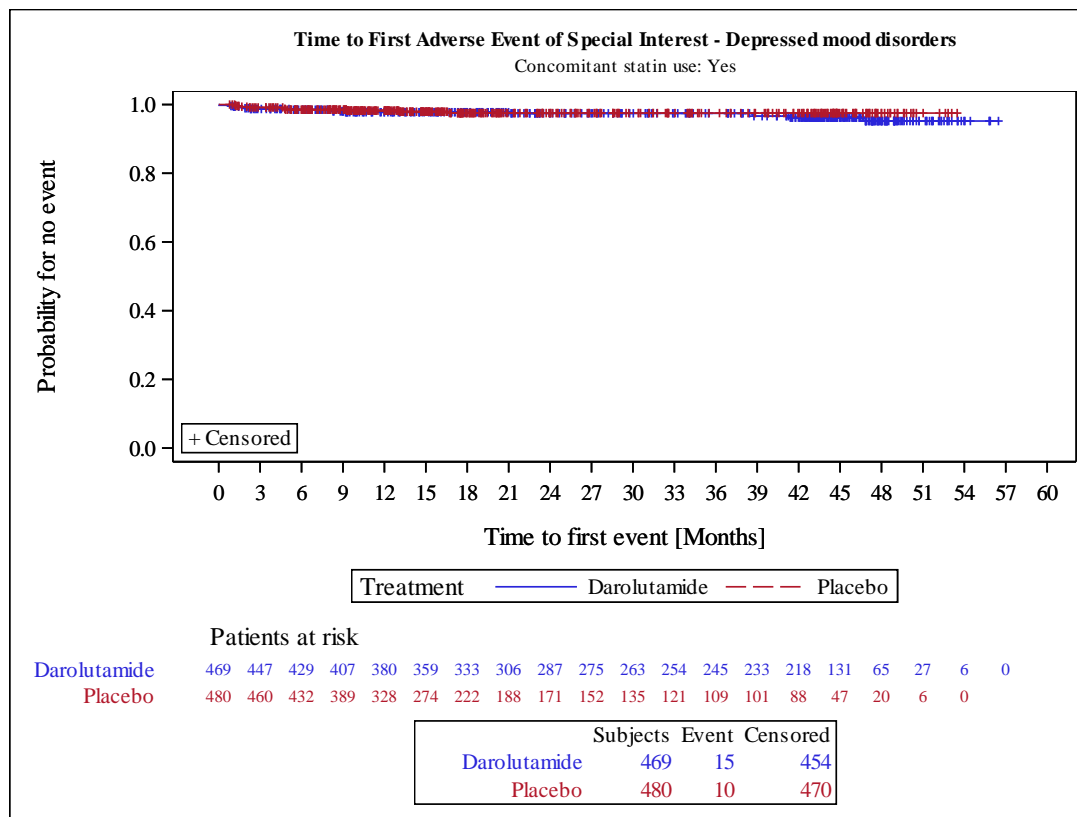


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



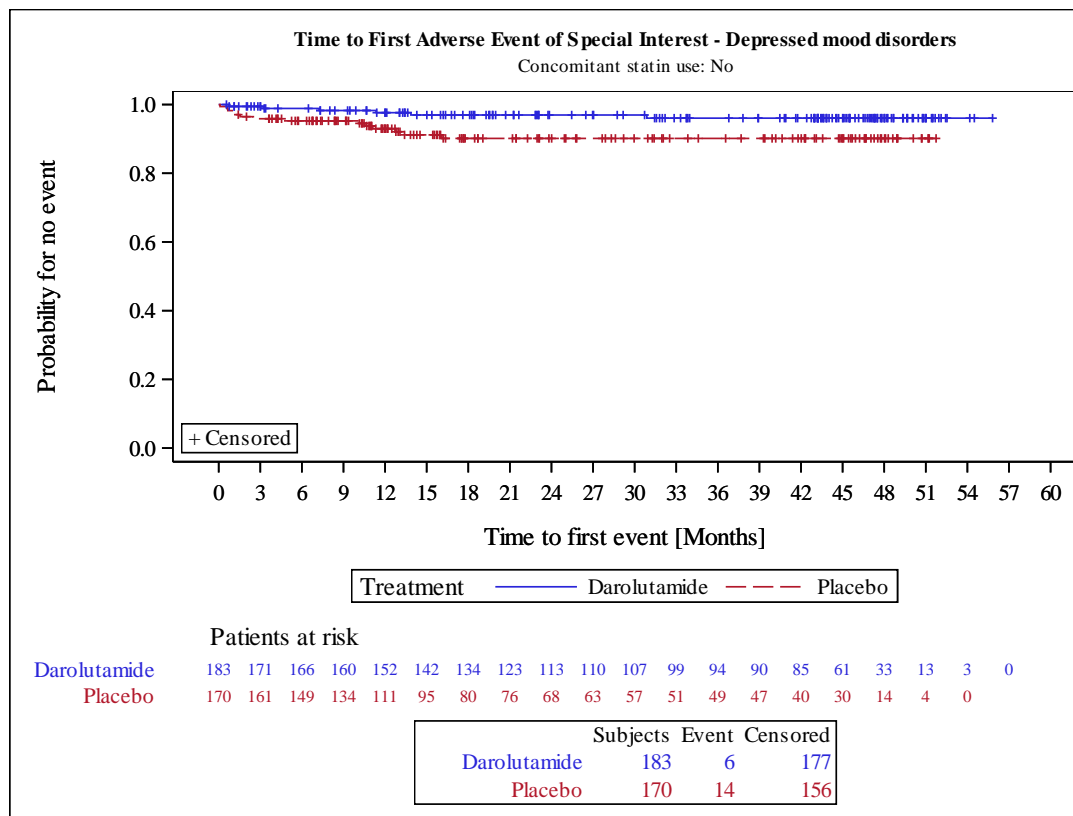
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.12

Summary of Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.666	
95% CI	0.781, 3.556	
p-value	0.1820	
Odds Ratio	2.130	
95% CI	0.995, 4.559	
p-value	0.0515	
Relative Risk	2.094	
95% CI	0.994, 4.411	
p-value	0.0520	
Risk Difference	0.017	
95% CI	0.000, 0.033	
p-value	0.0460	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.8447
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	20/518 ( 3.9)	8/518 ( 1.5)	1.991	( 0.873, 4.545)	0.0952	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.822	( 0.051, 13.365)	0.8900	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1189
ALP < ULM	10/290 ( 3.4)	8/288 ( 2.8)	0.994	( 0.389, 2.542)	0.9899	
ALP >= ULM	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.390	( 0.968, 19.911)	0.0363	
Age (years)						0.5204
<65	9/243 ( 3.7)	7/232 ( 3.0)	0.961	( 0.356, 2.595)	0.9381	
65-74	9/303 ( 3.0)	3/305 ( 1.0)	2.410	( 0.649, 8.951)	0.1752	
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9979
White	16/345 ( 4.6)	6/331 ( 1.8)	2.094	( 0.816, 5.375)	0.1162	
Asian	2/231 ( 0.9)	1/243 ( 0.4)	1.296	( 0.114, 14.692)	0.8336	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	2/ 28 ( 7.1)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	3/ 50 ( 6.0)	1/ 48 ( 2.1)	2.439	( 0.254, 23.450)	0.4251	
Geographical region						0.8640
North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	2.684	( 0.295, 24.424)	0.3625	
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	1/242 ( 0.4)	1.327	( 0.117, 14.997)	0.8187	
Rest of the World	15/297 ( 5.1)	8/291 ( 2.7)	1.508	( 0.637, 3.567)	0.3468	
PSA at Baseline						0.4036
PSA < median	13/316 ( 4.1)	5/333 ( 1.5)	2.296	( 0.815, 6.463)	0.1056	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	5/316 ( 1.6)	1.118	( 0.362, 3.455)	0.8466	
ECOG at Baseline						0.9399
0	14/466 ( 3.0)	7/461 ( 1.5)	1.673	( 0.671, 4.172)	0.2645	
1	7/186 ( 3.8)	3/187 ( 1.6)	1.529	( 0.391, 5.974)	0.5384	
Gleason score						0.8422
<8	7/122 ( 5.7)	3/118 ( 2.5)	1.890	( 0.488, 7.316)	0.3485	
>=8	12/506 ( 2.4)	6/512 ( 1.2)	1.521	( 0.565, 4.095)	0.4032	
Metastases at initial diagnosis						0.9871
Yes	19/559 ( 3.4)	10/562 ( 1.8)	1.521	( 0.703, 3.290)	0.2834	
No	2/ 86 ( 2.3)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.9372
Yes	15/498 ( 3.0)	7/506 ( 1.4)	1.657	( 0.670, 4.099)	0.2696	
No	6/154 ( 3.9)	3/144 ( 2.1)	1.656	( 0.413, 6.639)	0.4716	
High risk disease						0.8598
Yes	10/453 ( 2.2)	5/457 ( 1.1)	1.494	( 0.504, 4.431)	0.4663	
No	11/199 ( 5.5)	5/193 ( 2.6)	1.844	( 0.640, 5.317)	0.2497	
Concomitant statin use						0.9874
Yes	13/469 ( 2.8)	10/480 ( 2.1)	1.038	( 0.451, 2.390)	0.9293	
No	8/183 ( 4.4)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

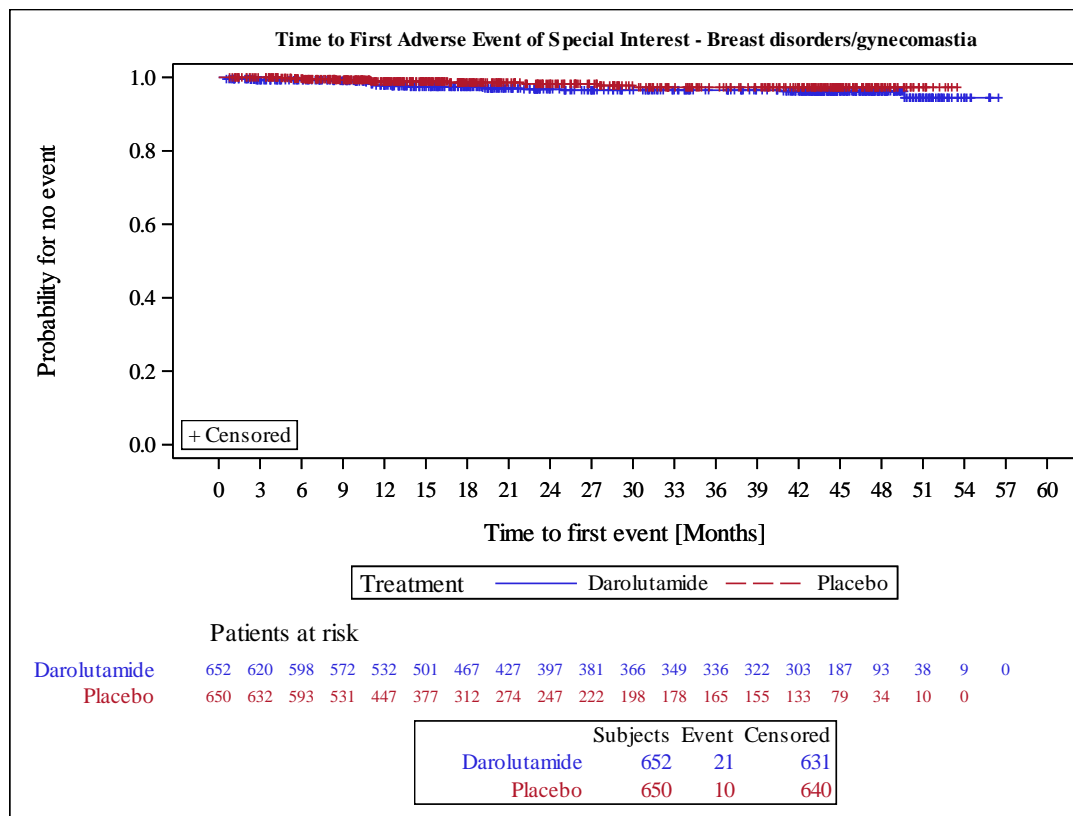
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.13

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders  
(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	71 ( 10.9)	76 ( 11.7)
Number of censored patients, n (%)	581 ( 89.1)	574 ( 88.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.761	
95% CI	0.549, 1.055	
p-value	0.1004	
Odds Ratio	0.923	
95% CI	0.655, 1.301	
p-value	0.6473	
Relative Risk	0.931	
95% CI	0.687, 1.263	
p-value	0.6473	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.042, 0.026	
p-value	0.6472	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2640
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.482	( 0.277, 22.226)	0.4005	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	59/518 ( 11.4)	60/518 ( 11.6)	0.796	( 0.554, 1.145)	0.2175	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	8/111 ( 7.2)	15/117 ( 12.8)	0.463	( 0.195, 1.095)	0.0723	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5242
ALP < ULN	36/290 ( 12.4)	36/288 ( 12.5)	0.862	( 0.542, 1.371)	0.5289	
ALP >= ULN	35/362 ( 9.7)	40/362 ( 11.0)	0.664	( 0.419, 1.053)	0.0795	
Age (years)						0.7919
<65	19/243 ( 7.8)	20/232 ( 8.6)	0.713	( 0.378, 1.344)	0.2934	
65-74	40/303 ( 13.2)	40/305 ( 13.1)	0.834	( 0.536, 1.297)	0.4199	
>=75	12/106 ( 11.3)	16/113 ( 14.2)	0.682	( 0.321, 1.451)	0.3178	
Race						0.3366
White	36/345 ( 10.4)	48/331 ( 14.5)	0.587	( 0.380, 0.907)	0.0153	
Asian	25/231 ( 10.8)	21/243 ( 8.6)	1.055	( 0.588, 1.891)	0.8577	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	3/ 28 ( 10.7)	0.760	( 0.162, 3.559)	0.7273	
Other or not reported	6/ 50 ( 12.0)	4/ 48 ( 8.3)	1.109	( 0.302, 4.064)	0.8764	
Geographical region						0.2670
North America	11/125 ( 8.8)	17/117 ( 14.5)	0.488	( 0.227, 1.053)	0.0621	
Asia Pacific	25/230 ( 10.9)	21/242 ( 8.7)	1.063	( 0.593, 1.906)	0.8367	
Rest of the World	35/297 ( 11.8)	38/291 ( 13.1)	0.719	( 0.452, 1.143)	0.1612	
PSA at Baseline						0.8667
PSA < median	37/316 ( 11.7)	42/333 ( 12.6)	0.794	( 0.509, 1.239)	0.3093	
PSA >= median	34/336 ( 10.1)	34/316 ( 10.8)	0.731	( 0.451, 1.183)	0.2002	
ECOG at Baseline						0.7943
0	51/466 ( 10.9)	54/461 ( 11.7)	0.764	( 0.519, 1.124)	0.1698	
1	20/186 ( 10.8)	22/187 ( 11.8)	0.744	( 0.404, 1.371)	0.3418	
Gleason score						0.2795
<8	20/122 ( 16.4)	15/118 ( 12.7)	1.094	( 0.558, 2.143)	0.7929	
>=8	49/506 ( 9.7)	58/512 ( 11.3)	0.691	( 0.471, 1.015)	0.0580	
Metastases at initial diagnosis						0.5354
Yes	62/559 ( 11.1)	63/562 ( 11.2)	0.815	( 0.572, 1.161)	0.2560	
No	9/ 86 ( 10.5)	11/ 82 ( 13.4)	0.613	( 0.252, 1.487)	0.2742	
High volume disease						0.9076
Yes	56/498 ( 11.2)	60/506 ( 11.9)	0.761	( 0.527, 1.099)	0.1438	
No	15/154 ( 9.7)	16/144 ( 11.1)	0.753	( 0.371, 1.529)	0.4310	
High risk disease						0.9486
Yes	44/453 ( 9.7)	47/457 ( 10.3)	0.753	( 0.497, 1.141)	0.1797	
No	27/199 ( 13.6)	29/193 ( 15.0)	0.768	( 0.454, 1.301)	0.3253	
Concomitant statin use						0.5705
Yes	46/469 ( 9.8)	47/480 ( 9.8)	0.802	( 0.532, 1.209)	0.2920	
No	25/183 ( 13.7)	29/170 ( 17.1)	0.687	( 0.401, 1.177)	0.1696	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

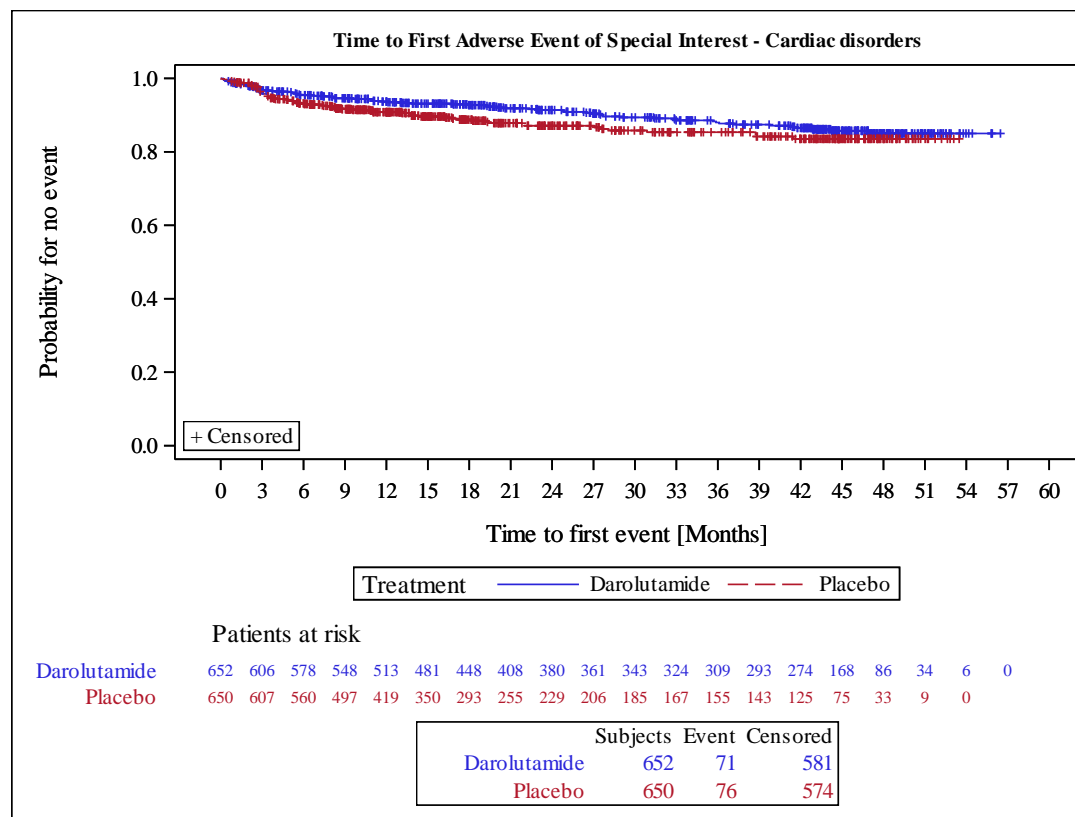
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.14

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	8 ( 1.2)	8 ( 1.2)
Number of censored patients, n (%)	644 ( 98.8)	642 ( 98.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.714	
95% CI	0.265, 1.925	
p-value	0.5037	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.372, 2.672	
p-value	0.9951	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.376, 2.640	
p-value	0.9951	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.012, 0.012	
p-value	0.9951	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.11.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.5609
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	6/518 ( 1.2)	0.548	( 0.164, 1.830)	0.3217	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	1/117 ( 0.9)	2.782	( 0.288, 26.879)	0.3562	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3615
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	4/288 ( 1.4)	0.366	( 0.067, 2.003)	0.2270	
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	4/362 ( 1.1)	1.085	( 0.299, 3.945)	0.9009	
Age (years)						0.9999
<65	0/243 ( 0.0)	3/232 ( 1.3)	NE	( NE, NE)	NE	
65-74	8/303 ( 2.6)	3/305 ( 1.0)	2.149	( 0.566, 8.163)	0.2503	
>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						1.0000
White	0/345 ( 0.0)	5/331 ( 1.5)	NE	( NE, NE)	NE	
Asian	7/231 ( 3.0)	3/243 ( 1.2)	1.768	( 0.452, 6.910)	0.4065	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.7797
North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)	0.918	( 0.057, 14.674)	0.9516	
Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	3/242 ( 1.2)	1.791	( 0.459, 6.997)	0.3951	
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	4/291 ( 1.4)	NE	( NE, NE)	NE	
PSA at Baseline						0.4499
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)	1.876	( 0.169, 20.795)	0.6022	
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	7/316 ( 2.2)	0.520	( 0.172, 1.574)	0.2395	
ECOG at Baseline						0.5250
0	6/466 ( 1.3)	5/461 ( 1.1)	0.833	( 0.250, 2.771)	0.7652	
1	2/186 ( 1.1)	3/187 ( 1.6)	0.489	( 0.080, 2.990)	0.4296	
Gleason score						0.1778
<8	1/122 ( 0.8)	4/118 ( 3.4)	0.195	( 0.022, 1.749)	0.1037	
>=8	6/506 ( 1.2)	4/512 ( 0.8)	1.010	( 0.279, 3.658)	0.9878	
Metastases at initial diagnosis						0.9888
Yes	7/559 ( 1.3)	6/562 ( 1.1)	0.803	( 0.266, 2.424)	0.6970	
No	0/ 86 ( 0.0)	2/ 82 ( 2.4)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.2582
Yes	7/498 ( 1.4)	5/506 ( 1.0)	1.059	( 0.330, 3.394)	0.9230	
No	1/154 ( 0.6)	3/144 ( 2.1)	0.219	( 0.023, 2.106)	0.1484	
High risk disease						0.1352
Yes	7/453 ( 1.5)	4/457 ( 0.9)	1.219	( 0.351, 4.242)	0.7548	
No	1/199 ( 0.5)	4/193 ( 2.1)	0.190	( 0.021, 1.710)	0.0981	
Concomitant statin use						0.3236
Yes	2/469 ( 0.4)	4/480 ( 0.8)	0.369	( 0.066, 2.048)	0.2358	
No	6/183 ( 3.3)	4/170 ( 2.4)	1.033	( 0.289, 3.696)	0.9601	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

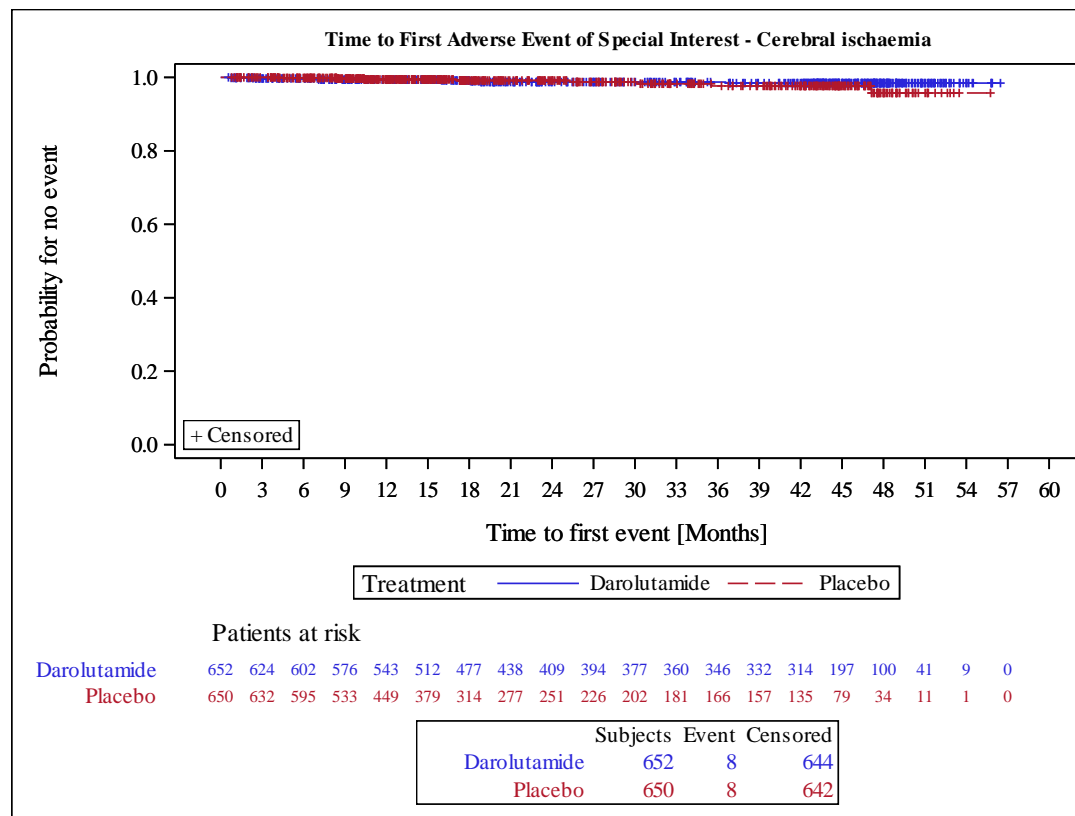
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.15

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.11.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/231 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

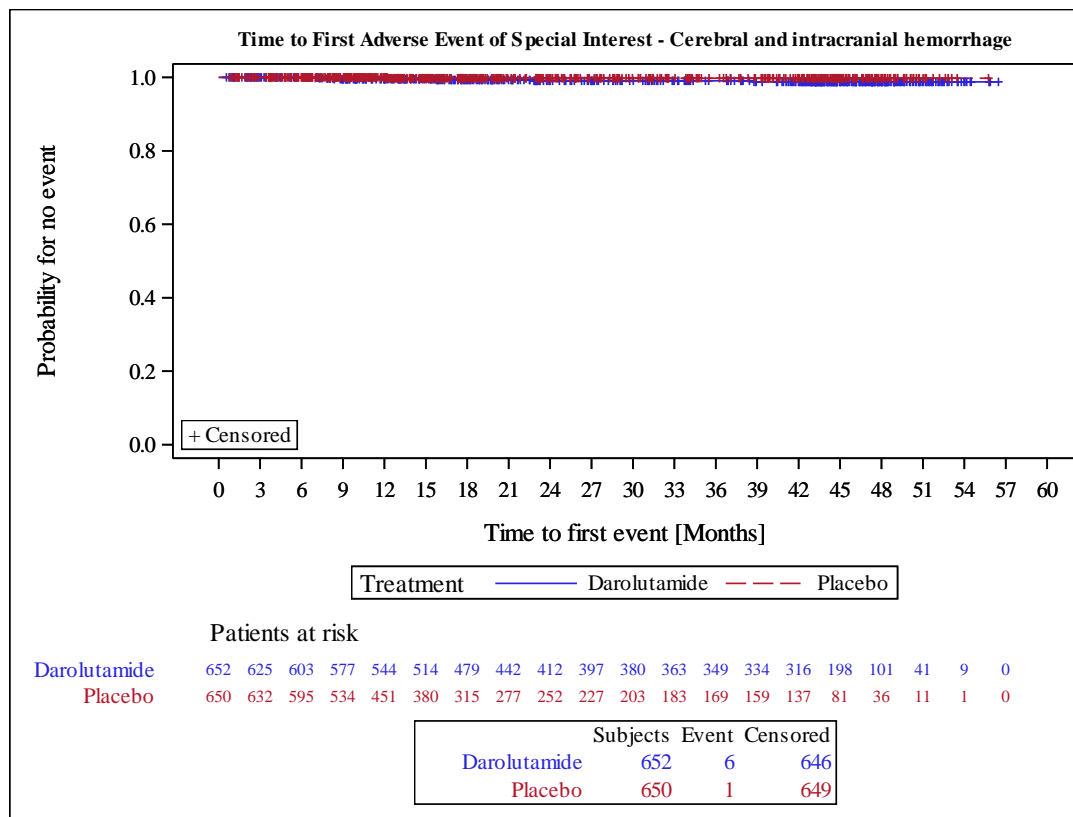
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	9 ( 1.4)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	643 ( 98.6)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.667	
95% CI	0.268, 1.660	
p-value	0.3813	
Odds Ratio	0.896	
95% CI	0.362, 2.219	
p-value	0.8121	
Relative Risk	0.897	
95% CI	0.367, 2.194	
p-value	0.8121	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.015, 0.011	
p-value	0.8120	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.1.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9982
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	8/518 ( 1.5)	8/518 ( 1.5)	0.759	( 0.281, 2.051)	0.5855	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.675	( 0.042, 10.798)	0.7800	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2543
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	5/288 ( 1.7)	0.284	( 0.055, 1.475)	0.1106	
ALP >= ULN	7/362 ( 1.9)	5/362 ( 1.4)	1.102	( 0.344, 3.529)	0.8704	
Age (years)						0.8220
<65	3/243 ( 1.2)	5/232 ( 2.2)	0.423	( 0.099, 1.804)	0.2315	
65-74	5/303 ( 1.7)	5/305 ( 1.6)	0.791	( 0.227, 2.757)	0.7119	
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9348
White	5/345 ( 1.4)	6/331 ( 1.8)	0.716	( 0.217, 2.363)	0.5822	
Asian	4/231 ( 1.7)	3/243 ( 1.2)	0.868	( 0.193, 3.901)	0.8532	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						
North America	2/125 ( 1.6)	2/117 ( 1.7)				
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	3/242 ( 1.2)				
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	5/291 ( 1.7)				
PSA at Baseline						0.0664
PSA < median	2/316 ( 0.6)	7/333 ( 2.1)	0.219	( 0.045, 1.065)	0.0395	
PSA >= median	7/336 ( 2.1)	3/316 ( 0.9)	1.697	( 0.433, 6.658)	0.4429	
ECOG at Baseline						0.0224
0	2/466 ( 0.4)	8/461 ( 1.7)	0.163	( 0.034, 0.782)	0.0103	
1	7/186 ( 3.8)	2/187 ( 1.1)	2.790	( 0.574, 13.555)	0.1846	
Gleason score						0.9328
<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.718	( 0.045, 11.550)	0.8141	
>=8	8/506 ( 1.6)	9/512 ( 1.8)	0.668	( 0.254, 1.758)	0.4114	
Metastases at initial diagnosis						0.9999
Yes	9/559 ( 1.6)	10/562 ( 1.8)	0.667	( 0.268, 1.661)	0.3809	
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.1657
Yes	8/498 ( 1.6)	6/506 ( 1.2)	1.035	( 0.355, 3.024)	0.9491	
No	1/154 ( 0.6)	4/144 ( 2.8)	0.168	( 0.019, 1.521)	0.0725	
High risk disease						0.0894
Yes	8/453 ( 1.8)	5/457 ( 1.1)	1.243	( 0.401, 3.854)	0.7055	
No	1/199 ( 0.5)	5/193 ( 2.6)	0.140	( 0.016, 1.212)	0.0380	
Concomitant statin use						0.0848
Yes	8/469 ( 1.7)	5/480 ( 1.0)	1.227	( 0.396, 3.806)	0.7222	
No	1/183 ( 0.5)	5/170 ( 2.9)	0.143	( 0.017, 1.237)	0.0407	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

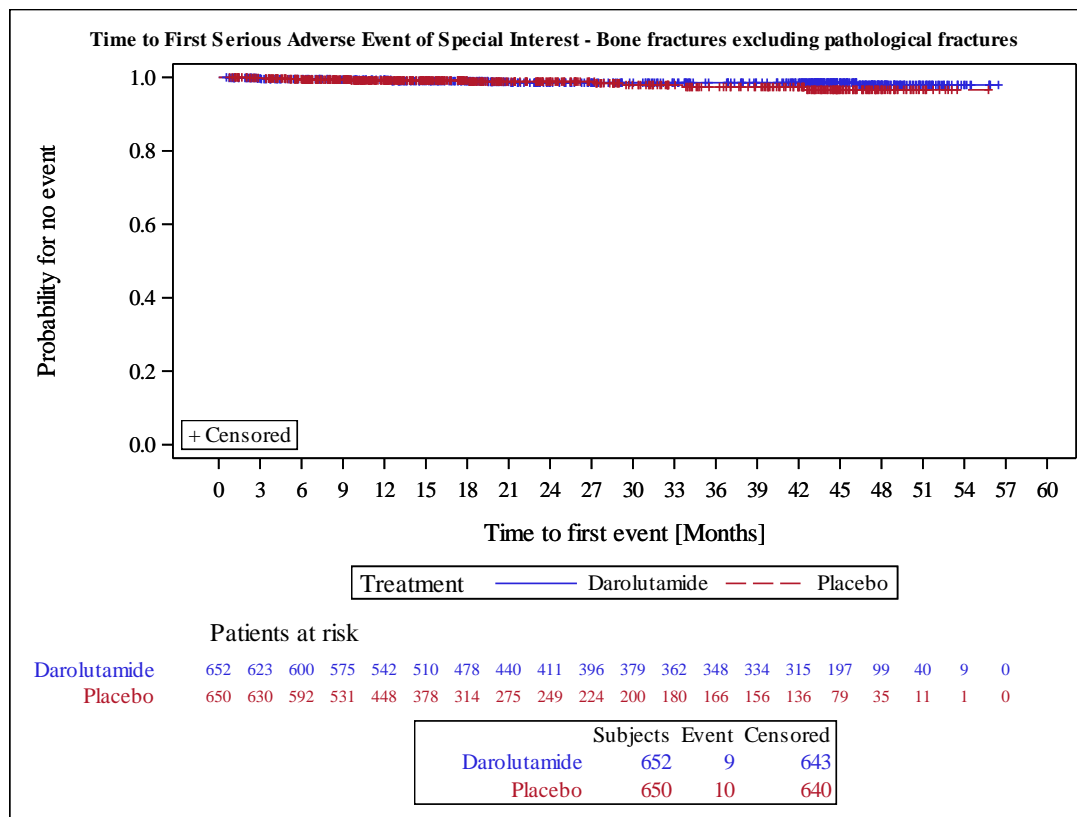
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



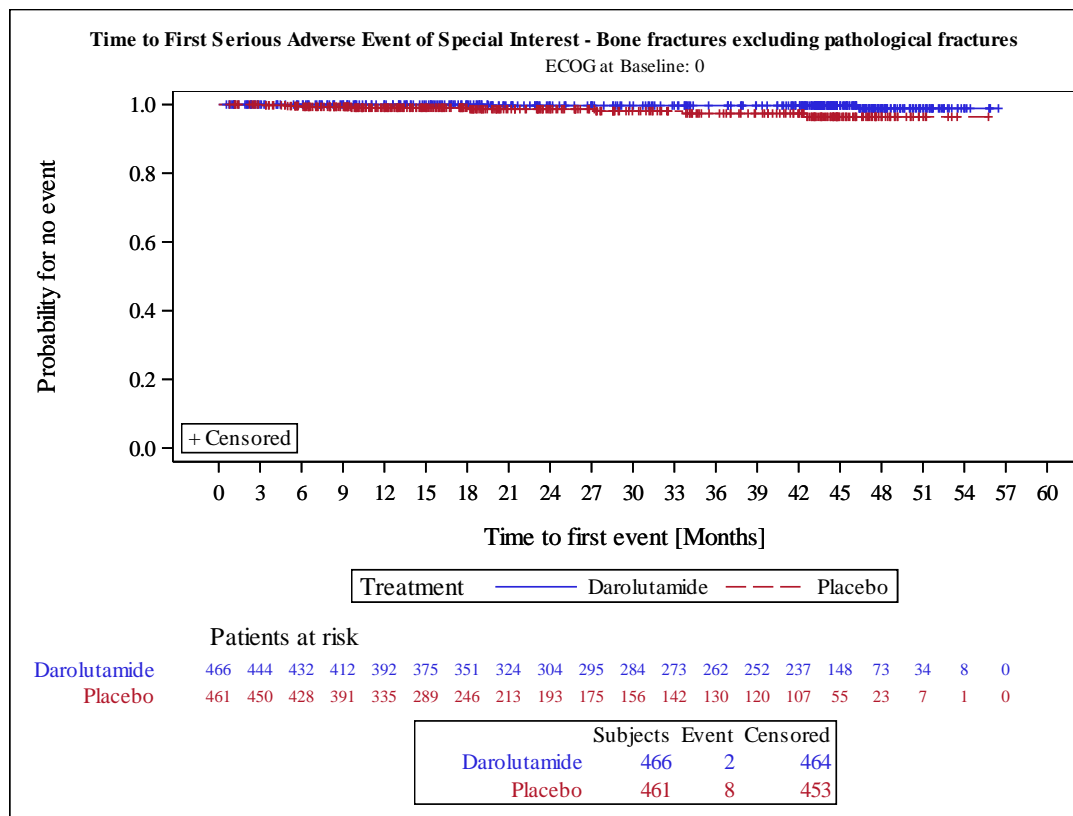
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

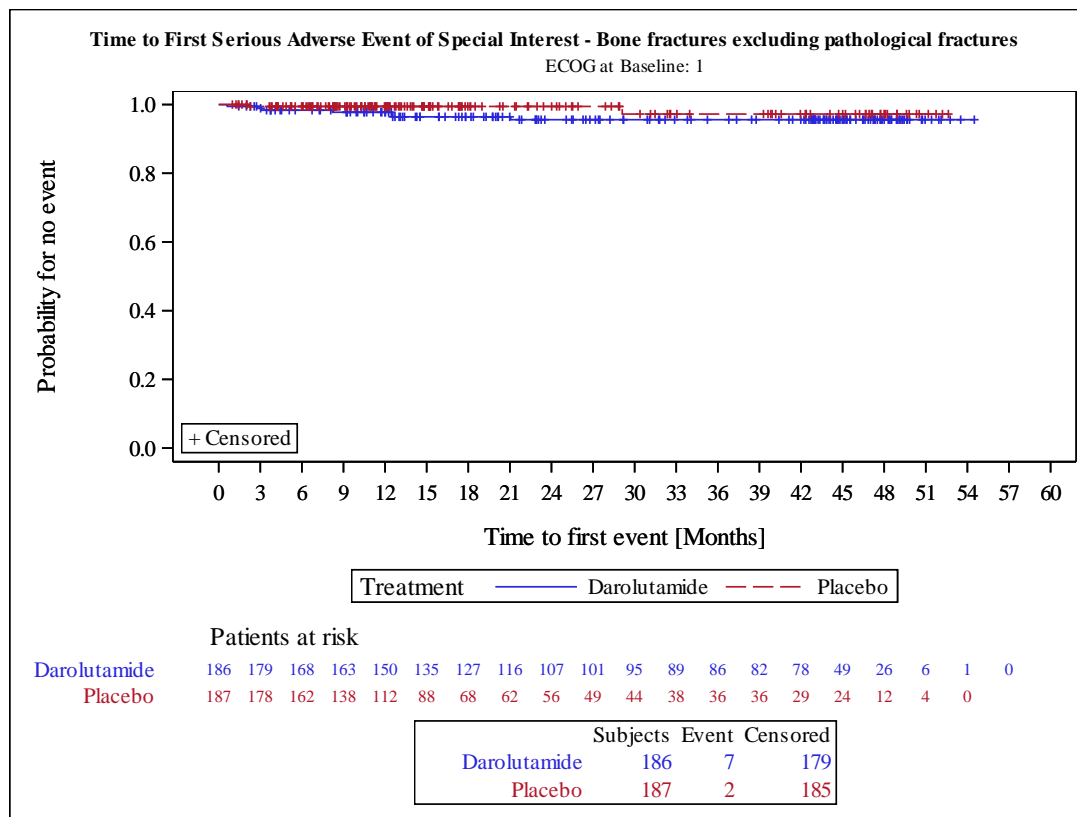


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.2  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.335	
95% CI	0.085, 1.316	
p-value	0.1008	
Odds Ratio	0.425	
95% CI	0.109, 1.649	
p-value	0.2160	
Relative Risk	0.427	
95% CI	0.111, 1.645	
p-value	0.2163	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.016, 0.003	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.2.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

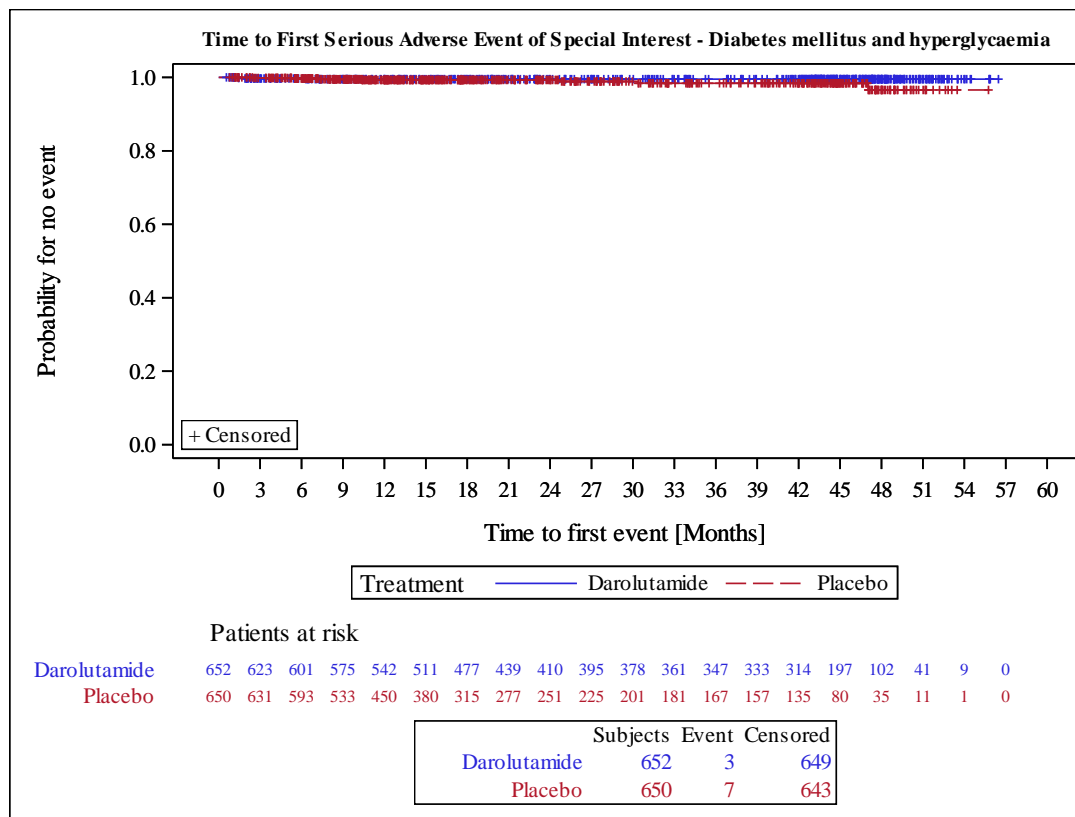
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)				
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	6/518 ( 1.2)				
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)				
ALP >= ULN	2/362 ( 0.6)	6/362 ( 1.7)				
<b>Age (years)</b>						
<65	1/243 ( 0.4)	4/232 ( 1.7)				
65-74	2/303 ( 0.7)	2/305 ( 0.7)				
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)				
<b>Race</b>						
White	0/345 ( 0.0)	2/331 ( 0.6)				
Asian	3/231 ( 1.3)	3/243 ( 1.2)				
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)				
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)				
<b>Geographical region</b>						
North America	0/125 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)				
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	3/242 ( 1.2)				
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	3/291 ( 1.0)				
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	2/316 ( 0.6)	2/333 ( 0.6)				
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	5/316 ( 1.6)				
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	2/466 ( 0.4)	5/461 ( 1.1)				
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)				
<b>Gleason score</b>						
<8	0/122 ( 0.0)	2/118 ( 1.7)				
>=8	3/506 ( 0.6)	5/512 ( 1.0)				
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	3/559 ( 0.5)	7/562 ( 1.2)	0.335	( 0.085, 1.321)	0.1021	0.9998
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
<b>High volume disease</b>						
Yes	2/498 ( 0.4)	6/506 ( 1.2)				
No	1/154 ( 0.6)	1/144 ( 0.7)				
<b>High risk disease</b>						
Yes	2/453 ( 0.4)	5/457 ( 1.1)				
No	1/199 ( 0.5)	2/193 ( 1.0)				
<b>Concomitant statin use</b>						
Yes	2/469 ( 0.4)	1/480 ( 0.2)				
No	1/183 ( 0.5)	6/170 ( 3.5)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.3

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fall

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	650 ( 99.7)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	5.000	
95% CI	0.240, 104.349	
p-value	0.2992	
Relative Risk	4.985	
95% CI	0.240, 103.626	
p-value	0.2995	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.001, 0.007	
p-value	0.1567	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.3.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	2/345 ( 0.6)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	2/125 ( 1.6)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	2/186 ( 1.1)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	2/506 ( 0.4)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	2/559 ( 0.4)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	2/498 ( 0.4)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	0/480 ( 0.0)			
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

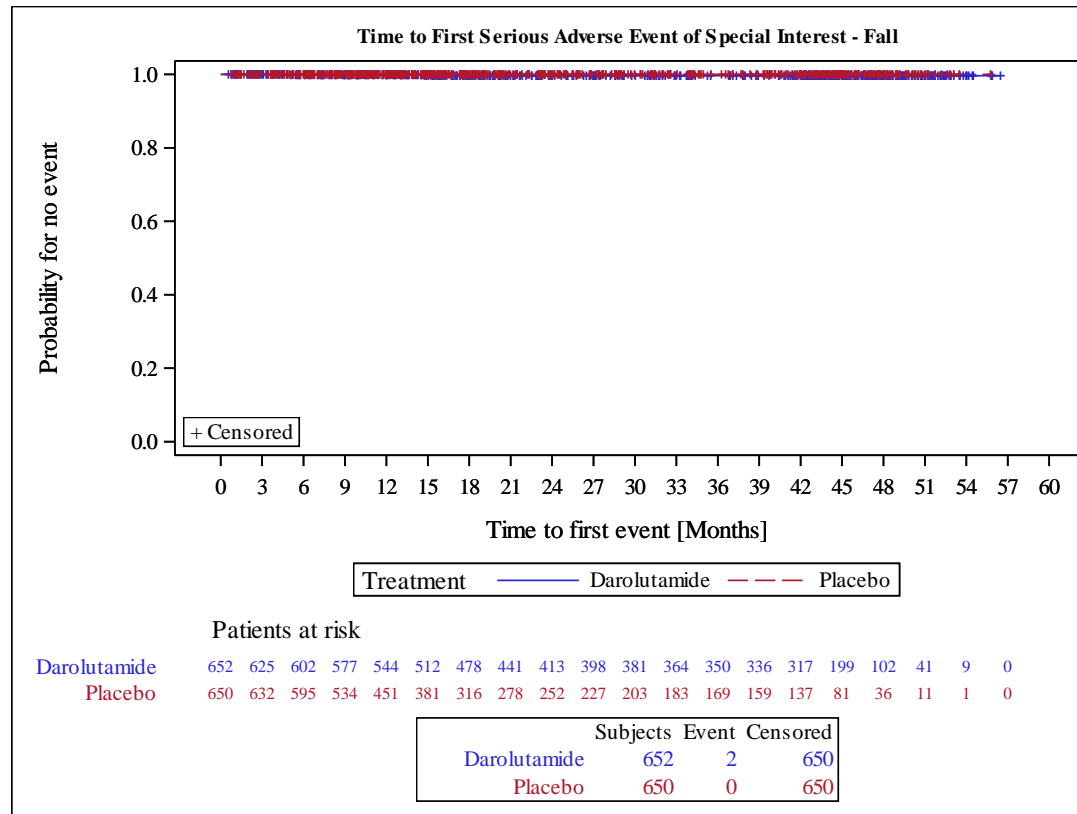
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.4  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	2 ( 0.3)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	648 ( 99.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.495	
95% CI	0.250, 8.945	
p-value	0.6577	
Odds Ratio	1.498	
95% CI	0.249, 8.993	
p-value	0.6587	
Relative Risk	1.495	
95% CI	0.251, 8.920	
p-value	0.6588	
Risk Difference	0.002	
95% CI	-0.005, 0.008	
p-value	0.6565	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.4.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	2/518 ( 0.4)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	3/290 ( 1.0)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
Age (years)					
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	1/106 ( 0.9)	1/113 ( 0.9)			
Race					
White	1/345 ( 0.3)	1/331 ( 0.3)			
Asian	1/231 ( 0.4)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)			
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)			
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	2/297 ( 0.7)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	1/316 ( 0.3)			
ECOG at Baseline					
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)			
1	2/186 ( 1.1)	1/187 ( 0.5)			
Gleason score					
<8	2/122 ( 1.6)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	2/512 ( 0.4)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	2/559 ( 0.4)	2/562 ( 0.4)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	2/498 ( 0.4)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	1/144 ( 0.7)			
High risk disease					
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			
Concomitant statin use					
Yes	3/469 ( 0.6)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	2/170 ( 1.2)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

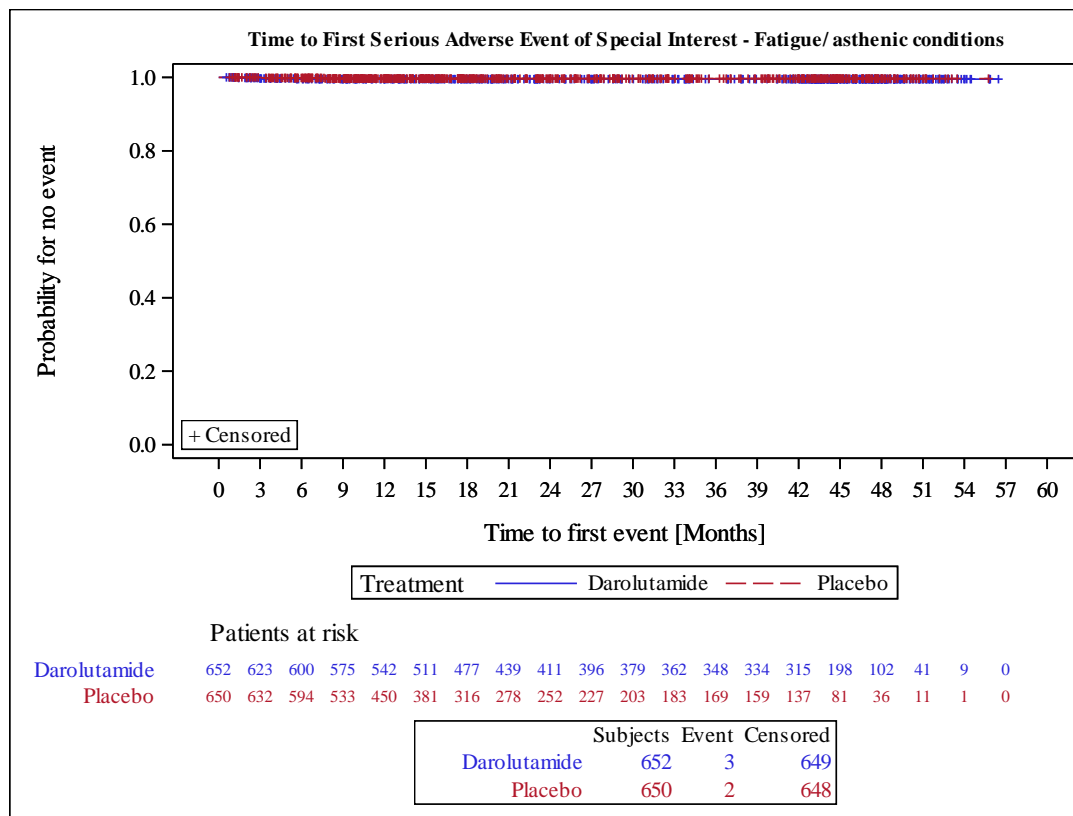
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.5

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Weight decreased

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.5.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

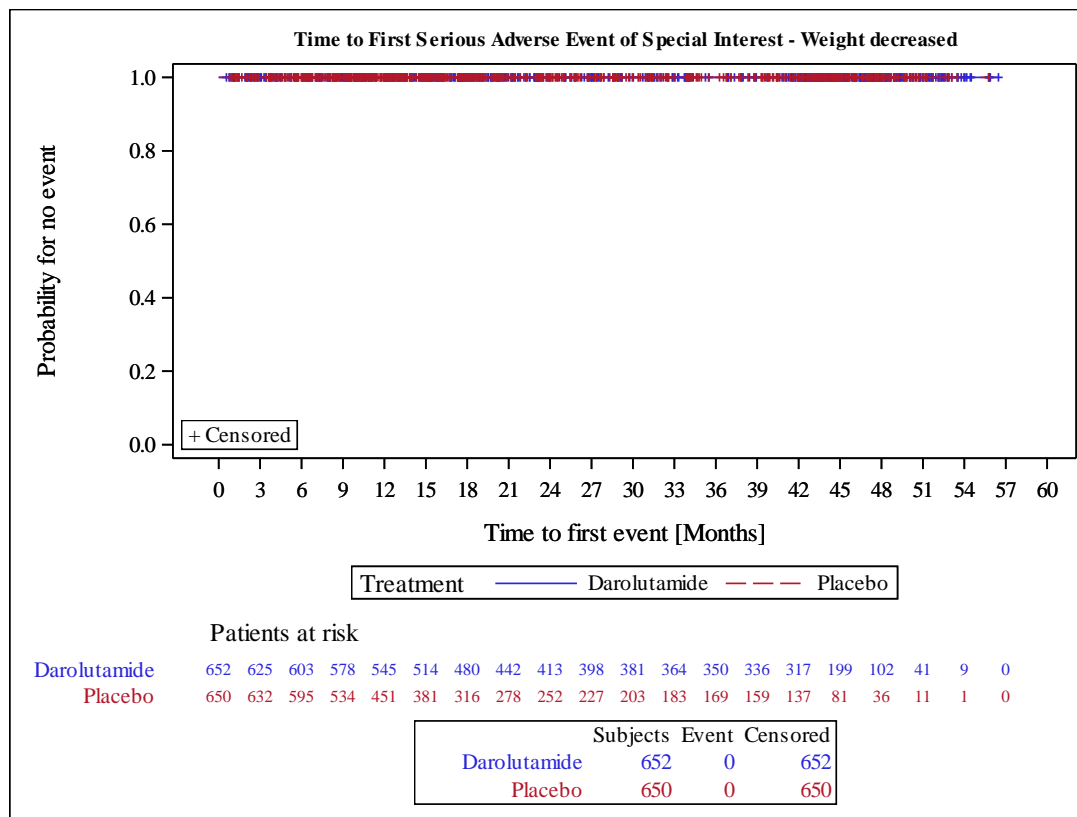
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.6

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Rash

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.002	
95% CI	0.063, 16.012	
p-value	0.9991	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.062, 15.972	
p-value	0.9983	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.062, 15.905	
p-value	0.9983	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.004, 0.004	
p-value	0.9983	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.6.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	1/303 ( 0.3)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	1/231 ( 0.4)	1/243 ( 0.4)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	1/242 ( 0.4)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	1/498 ( 0.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

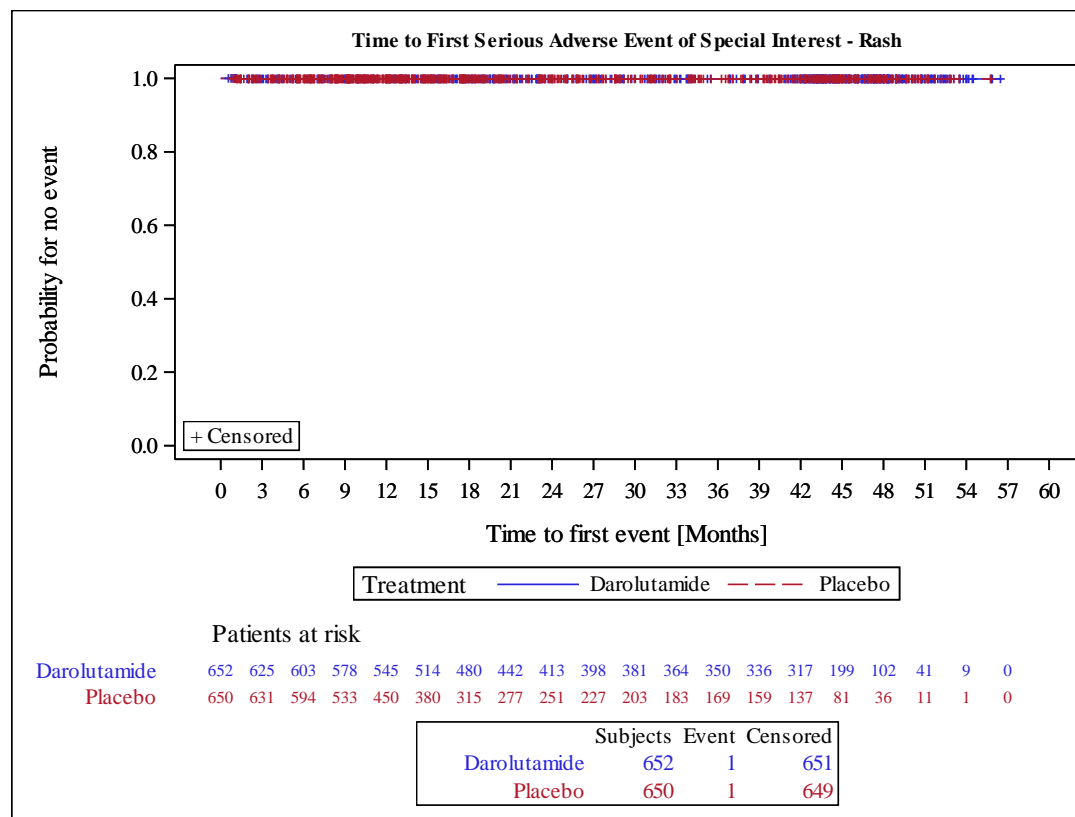
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.7

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Seizure

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	2.995	
95% CI	0.122, 73.665	
p-value	0.5019	
Relative Risk	2.991	
95% CI	0.122, 73.282	
p-value	0.5021	
Risk Difference	0.002	
95% CI	-0.001, 0.005	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.7.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	1/466 ( 0.2)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	1/498 ( 0.2)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

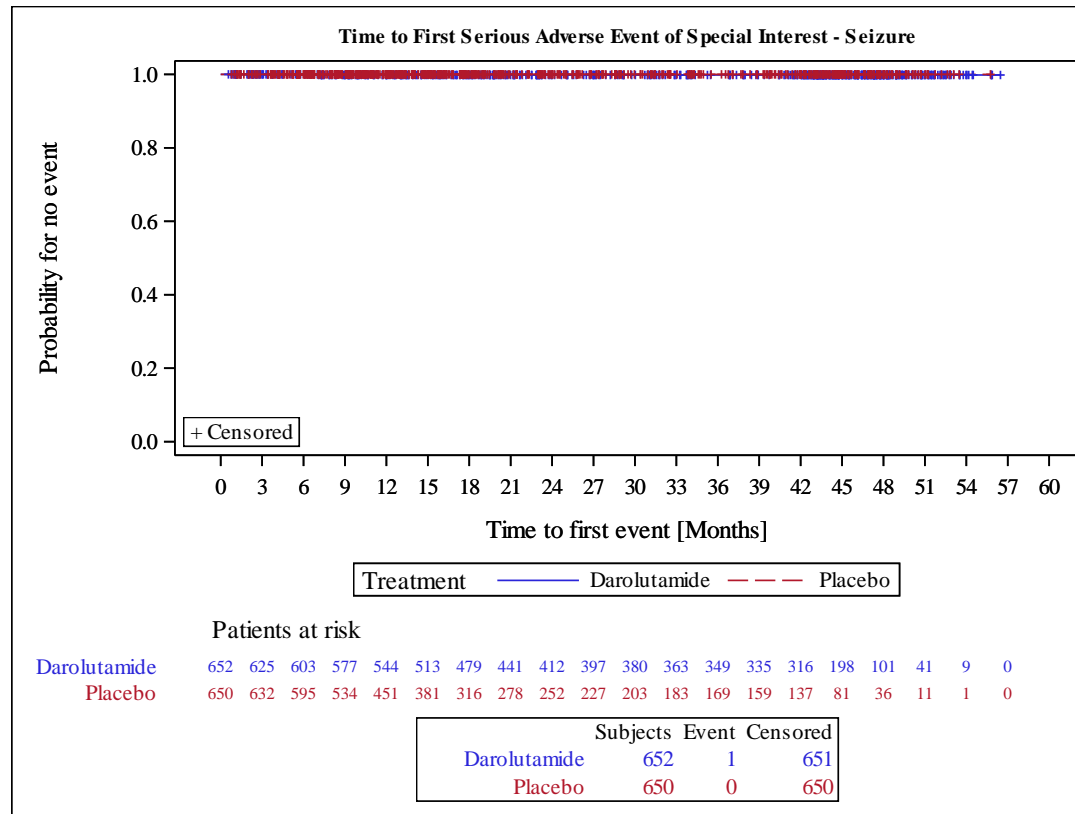
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.8

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Hypertension

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.602	
95% CI	0.037, 9.835	
p-value	0.7188	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.062, 15.972	
p-value	0.9983	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.062, 15.905	
p-value	0.9983	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.004, 0.004	
p-value	0.9983	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.8.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

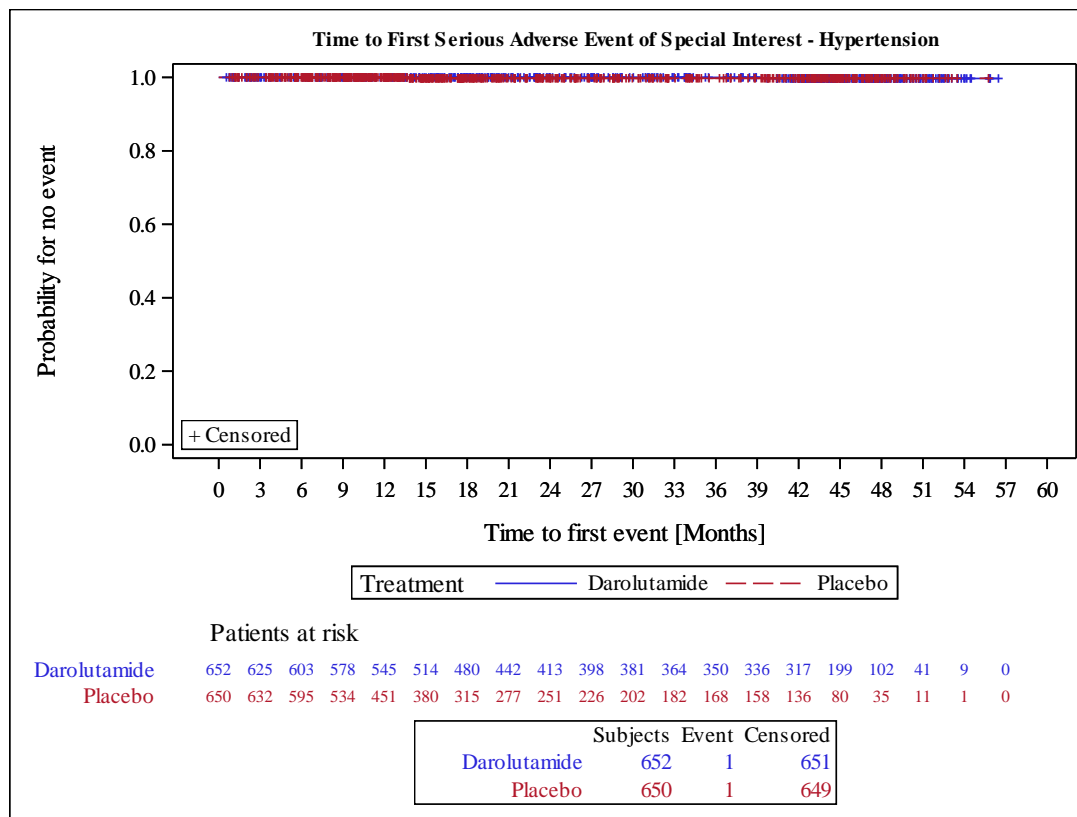
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	1/243 ( 0.4)	1/232 ( 0.4)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	1/243 ( 0.4)			
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	1/242 ( 0.4)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	1/469 ( 0.2)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	1/170 ( 0.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.9

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.9.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

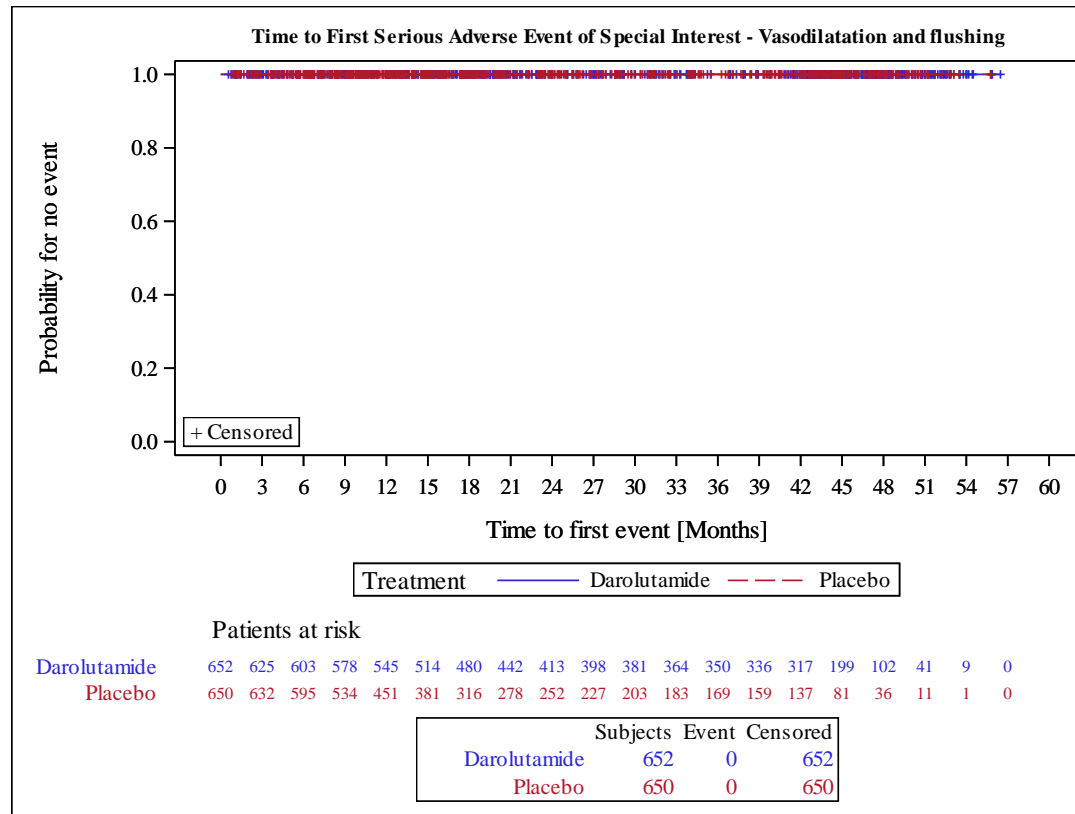
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.10

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population  
Table 3.2.12.10.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

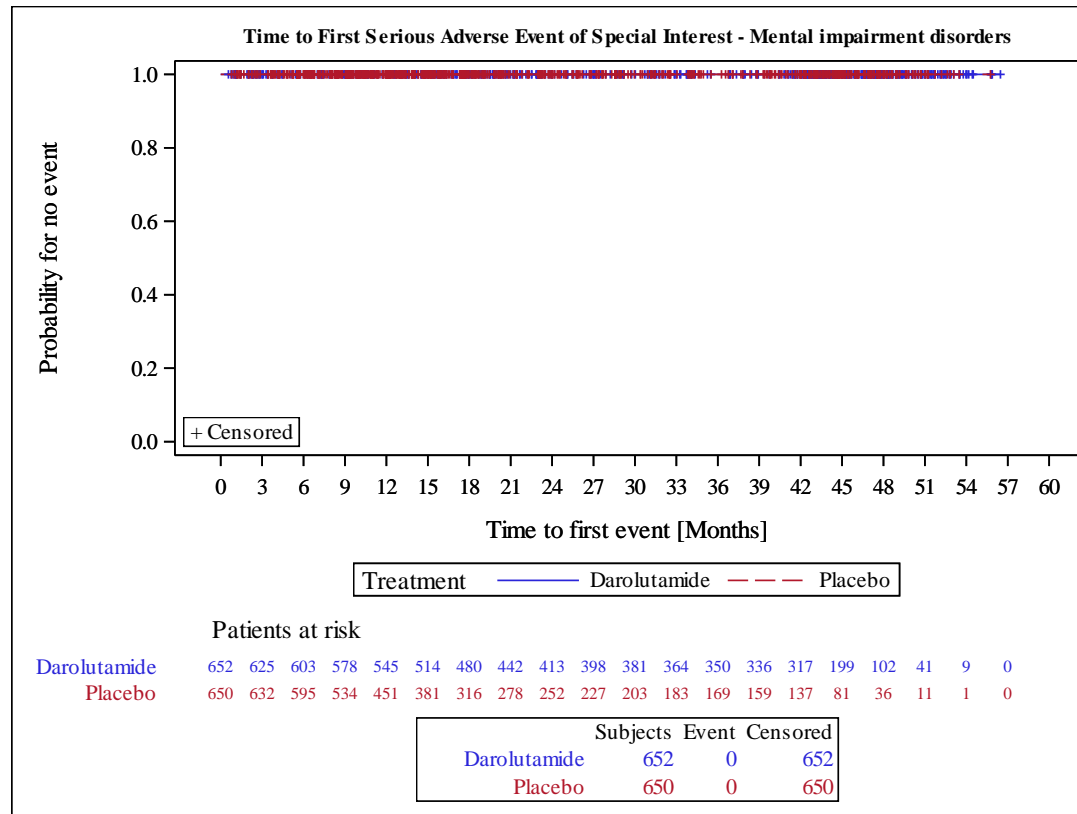
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.11

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.11.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

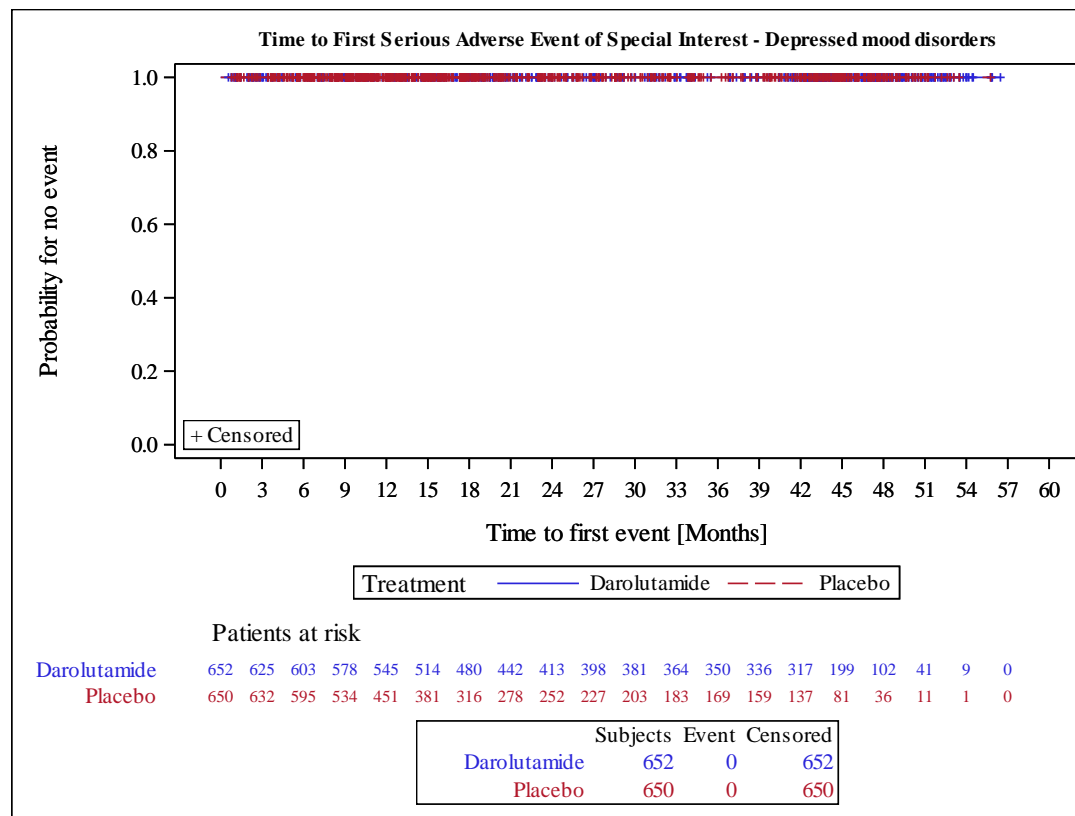
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.12

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population  
Table 3.2.12.12.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis (safety analysis set)

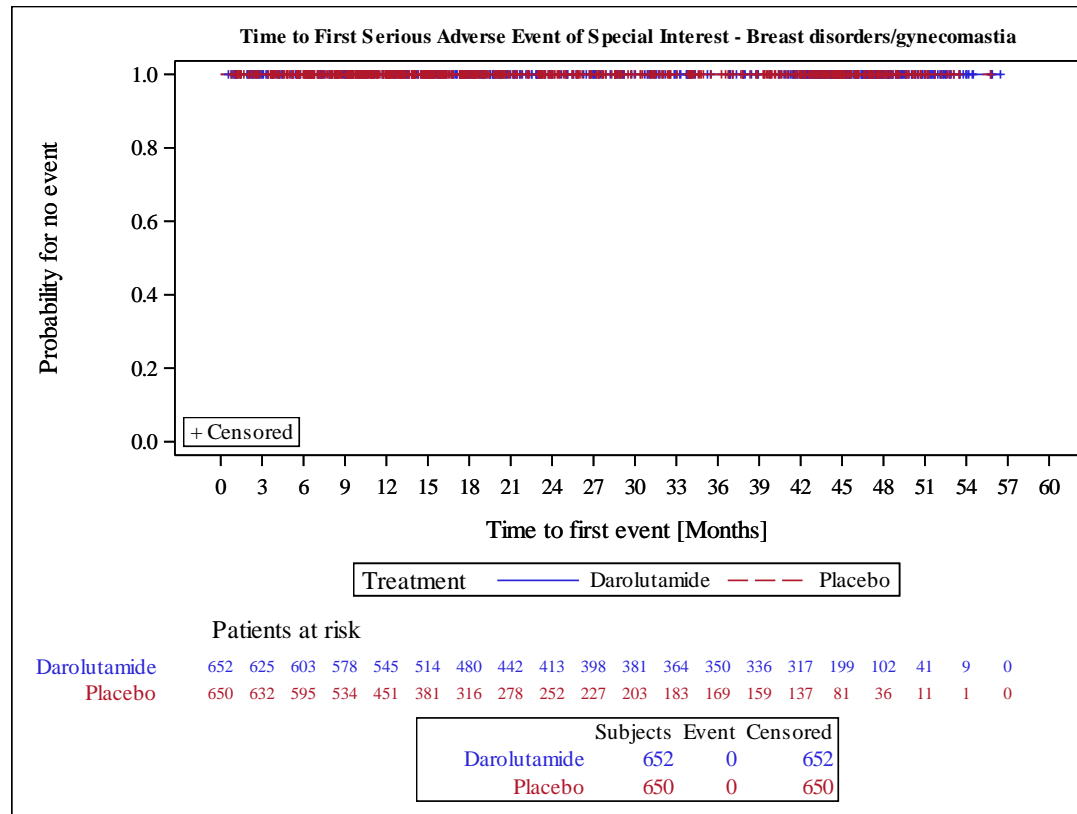
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.13  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	19 ( 2.9)	19 ( 2.9)
Number of censored patients, n (%)	633 ( 97.1)	631 ( 97.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.780	
95% CI	0.410, 1.484	
p-value	0.4473	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.523, 1.901	
p-value	0.9923	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.533, 1.865	
p-value	0.9923	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.018, 0.018	
p-value	0.9923	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.12.13.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9477
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	16/518 ( 3.1)	16/518 ( 3.1)	0.760	( 0.376, 1.536)	0.4435	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.582	( 0.097, 3.508)	0.5503	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5771
ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	11/288 ( 3.8)	0.669	( 0.275, 1.629)	0.3732	
ALP >= ULN	10/362 ( 2.8)	8/362 ( 2.2)	0.898	( 0.348, 2.317)	0.8241	
Age (years)						0.5417
<65	3/243 ( 1.2)	1/232 ( 0.4)	1.736	( 0.174, 17.322)	0.6340	
65-74	10/303 ( 3.3)	13/305 ( 4.3)	0.643	( 0.280, 1.477)	0.2941	
>=75	6/106 ( 5.7)	5/113 ( 4.4)	0.979	( 0.295, 3.251)	0.9727	
Race						0.9483
White	13/345 ( 3.8)	13/331 ( 3.9)	0.724	( 0.332, 1.578)	0.4146	
Asian	4/231 ( 1.7)	5/243 ( 2.1)	0.726	( 0.193, 2.735)	0.6339	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	1/ 48 ( 2.1)	1.310	( 0.113, 15.211)	0.8289	
Geographical region						0.3182
North America	2/125 ( 1.6)	5/117 ( 4.3)	0.133	( 0.015, 1.153)	0.0321	
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	5/242 ( 2.1)	0.730	( 0.194, 2.747)	0.6397	
Rest of the World	13/297 ( 4.4)	9/291 ( 3.1)	1.097	( 0.464, 2.589)	0.8333	
PSA at Baseline						0.6905
PSA < median	9/316 ( 2.8)	11/333 ( 3.3)	0.694	( 0.284, 1.694)	0.4194	
PSA >= median	10/336 ( 3.0)	8/316 ( 2.5)	0.859	( 0.333, 2.215)	0.7536	
ECOG at Baseline						0.5299
0	12/466 ( 2.6)	14/461 ( 3.0)	0.684	( 0.314, 1.489)	0.3361	
1	7/186 ( 3.8)	5/187 ( 2.7)	1.087	( 0.340, 3.470)	0.8875	
Gleason score						0.8594
<8	5/122 ( 4.1)	6/118 ( 5.1)	0.694	( 0.211, 2.283)	0.5454	
>=8	12/506 ( 2.4)	13/512 ( 2.5)	0.696	( 0.313, 1.544)	0.3699	
Metastases at initial diagnosis						0.5248
Yes	18/559 ( 3.2)	17/562 ( 3.0)	0.829	( 0.424, 1.623)	0.5846	
No	1/ 86 ( 1.2)	2/ 82 ( 2.4)	0.391	( 0.035, 4.344)	0.4282	
High volume disease						0.4370
Yes	15/498 ( 3.0)	13/506 ( 2.6)	0.863	( 0.406, 1.835)	0.7017	
No	4/154 ( 2.6)	6/144 ( 4.2)	0.561	( 0.157, 1.997)	0.3653	
High risk disease						0.3284
Yes	11/453 ( 2.4)	8/457 ( 1.8)	0.981	( 0.388, 2.479)	0.9677	
No	8/199 ( 4.0)	11/193 ( 5.7)	0.618	( 0.248, 1.541)	0.2968	
Concomitant statin use						0.5632
Yes	7/469 ( 1.5)	9/480 ( 1.9)	0.660	( 0.244, 1.786)	0.4101	
No	12/183 ( 6.6)	10/170 ( 5.9)	0.881	( 0.378, 2.054)	0.7685	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

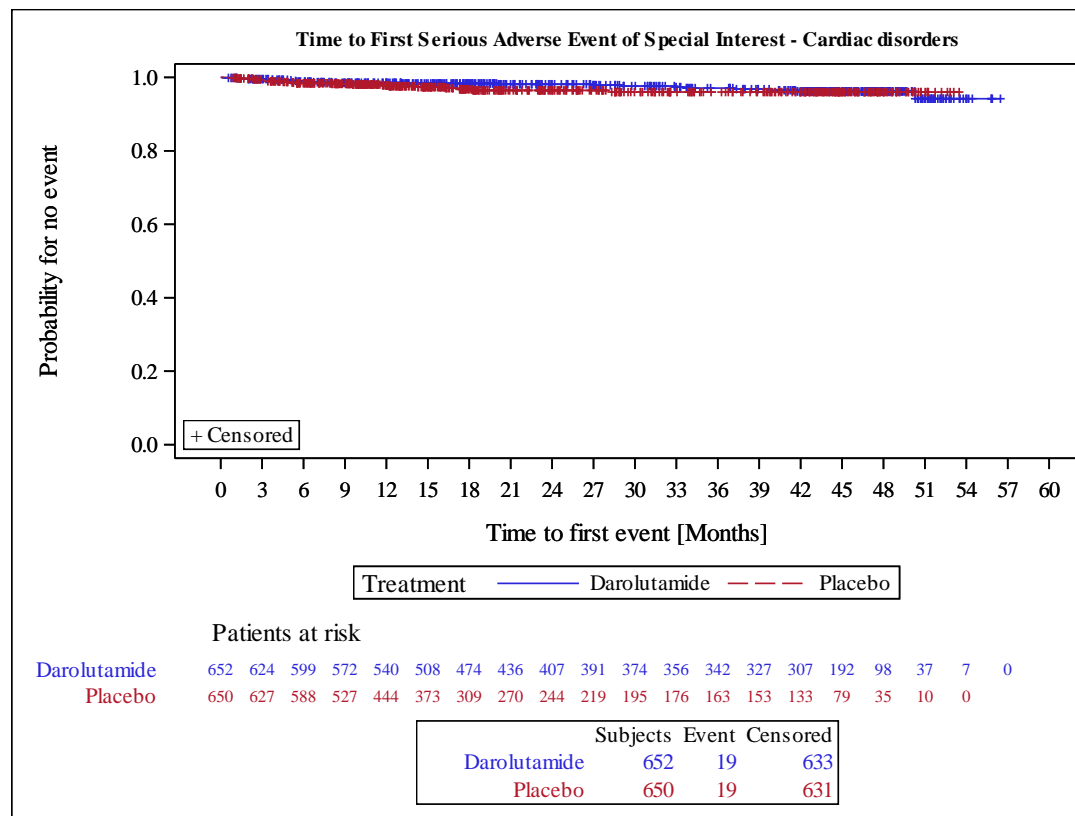
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.14

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	7 ( 1.1)	5 ( 0.8)
Number of censored patients, n (%)	645 ( 98.9)	645 ( 99.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.011	
95% CI	0.318, 3.220	
p-value	0.9846	
Odds Ratio	1.400	
95% CI	0.442, 4.434	
p-value	0.5673	
Relative Risk	1.396	
95% CI	0.445, 4.375	
p-value	0.5674	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.007, 0.013	
p-value	0.5654	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population  
Table 3.2.12.14.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	4/518 ( 0.8)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	3/288 ( 1.0)			
ALP >= ULN	5/362 ( 1.4)	2/362 ( 0.6)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	7/303 ( 2.3)	2/305 ( 0.7)			
>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	3/331 ( 0.9)			
Asian	6/231 ( 2.6)	2/243 ( 0.8)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	6/230 ( 2.6)	2/242 ( 0.8)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	3/291 ( 1.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	5/316 ( 1.6)	0.776	( 0.233, 2.585)	0.6785
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	6/466 ( 1.3)	3/461 ( 0.7)			
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	3/118 ( 2.5)			
>=8	5/506 ( 1.0)	2/512 ( 0.4)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	6/559 ( 1.1)	3/562 ( 0.5)			
No	0/ 86 ( 0.0)	2/ 82 ( 2.4)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	3/506 ( 0.6)			
No	1/154 ( 0.6)	2/144 ( 1.4)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	6/453 ( 1.3)	2/457 ( 0.4)			
No	1/199 ( 0.5)	3/193 ( 1.6)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	2/469 ( 0.4)	3/480 ( 0.6)			
No	5/183 ( 2.7)	2/170 ( 1.2)			

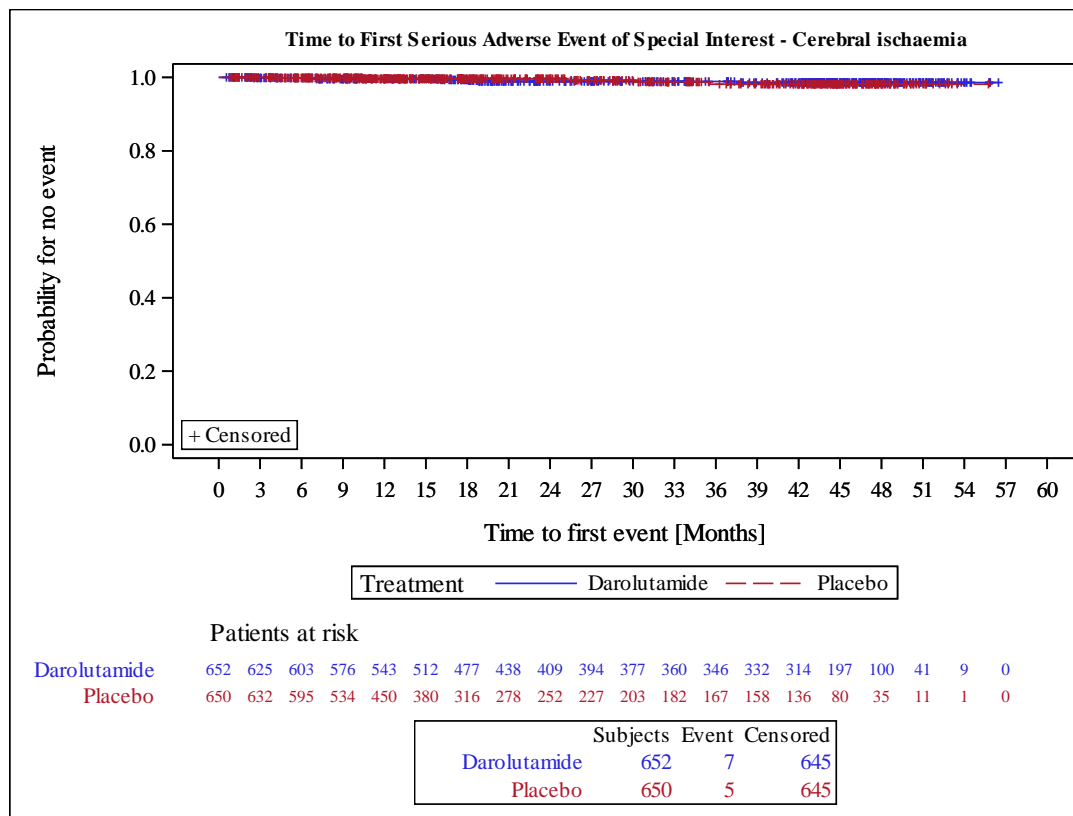
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.12.15

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.12.15.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

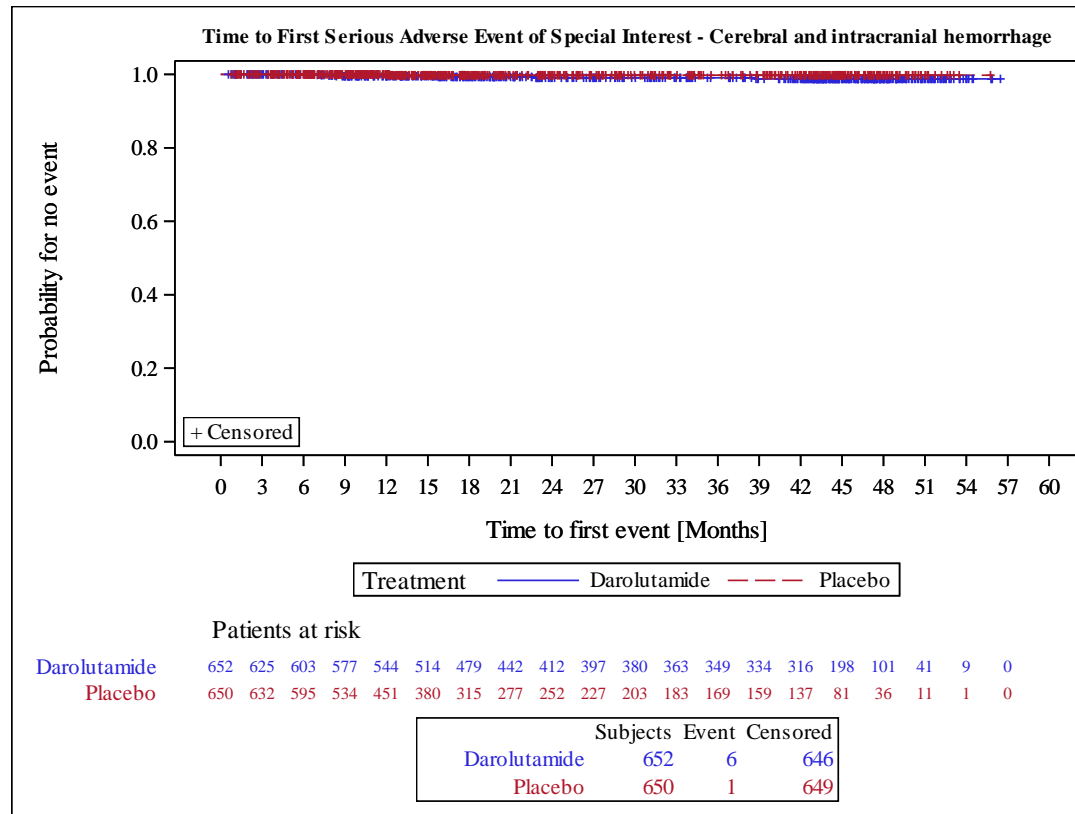
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/231 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.13.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	10 ( 1.5)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	642 ( 98.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.512	
95% CI	0.228, 1.151	
p-value	0.0993	
Odds Ratio	0.659	
95% CI	0.294, 1.479	
p-value	0.3122	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.301, 1.468	
p-value	0.3125	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.023, 0.007	
p-value	0.3089	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

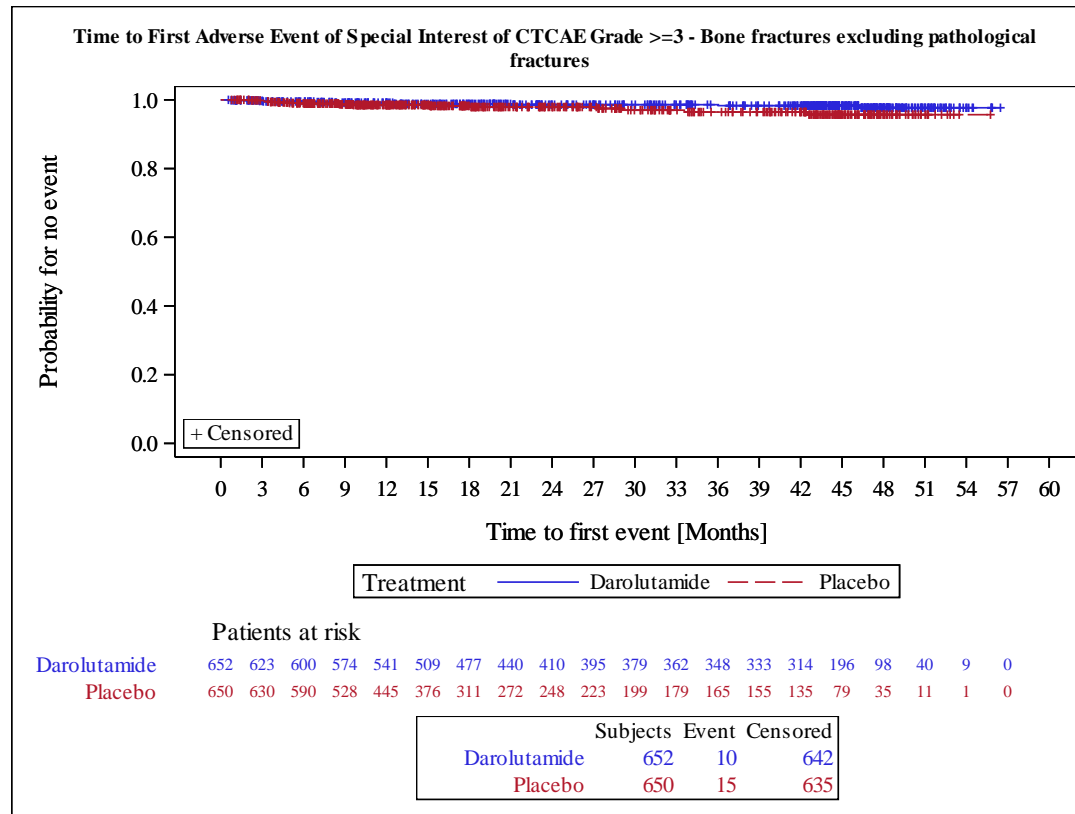
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9999
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	2/ 15 ( 13.3)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	10/518 ( 1.9)	11/518 ( 2.1)	0.707	( 0.297, 1.686)	0.4326	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)	NE	( NE, NE)	NE	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0894
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	7/288 ( 2.4)	0.105	( 0.013, 0.861)	0.0105	
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	8/362 ( 2.2)	0.893	( 0.339, 2.352)	0.8192	
Age (years)						0.8127
<65	3/243 ( 1.2)	6/232 ( 2.6)	0.343	( 0.084, 1.395)	0.1184	
65-74	6/303 ( 2.0)	8/305 ( 2.6)	0.631	( 0.217, 1.832)	0.3931	
>=75	1/106 ( 0.9)	1/113 ( 0.9)	0.857	( 0.053, 13.944)	0.9138	
Race						0.9113
White	6/345 ( 1.7)	10/331 ( 3.0)	0.517	( 0.187, 1.430)	0.1959	
Asian	3/231 ( 1.3)	3/243 ( 1.2)	0.637	( 0.128, 3.180)	0.5797	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	0.588	( 0.034, 10.062)	0.7116	
Geographical region						0.7080
North America	3/125 ( 2.4)	4/117 ( 3.4)	0.667	( 0.148, 3.008)	0.5954	
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	3/242 ( 1.2)	0.650	( 0.130, 3.243)	0.5969	
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	8/291 ( 2.7)	0.386	( 0.115, 1.295)	0.1101	
PSA at Baseline						0.1144
PSA < median	3/316 ( 0.9)	10/333 ( 3.0)	0.246	( 0.067, 0.905)	0.0228	
PSA >= median	7/336 ( 2.1)	5/316 ( 1.6)	1.015	( 0.318, 3.242)	0.9795	
ECOG at Baseline						0.0465
0	3/466 ( 0.6)	11/461 ( 2.4)	0.190	( 0.052, 0.692)	0.0052	
1	7/186 ( 3.8)	4/187 ( 2.1)	1.438	( 0.417, 4.958)	0.5634	
Gleason score						0.7675
<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.718	( 0.045, 11.550)	0.8141	
>=8	9/506 ( 1.8)	14/512 ( 2.7)	0.502	( 0.215, 1.174)	0.1052	
Metastases at initial diagnosis						0.9998
Yes	10/559 ( 1.8)	15/562 ( 2.7)	0.512	( 0.227, 1.151)	0.0993	
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.4353
Yes	8/498 ( 1.6)	10/506 ( 2.0)	0.667	( 0.260, 1.709)	0.3961	
No	2/154 ( 1.3)	5/144 ( 3.5)	0.262	( 0.050, 1.366)	0.0881	
High risk disease						0.1219
Yes	9/453 ( 2.0)	9/457 ( 2.0)	0.812	( 0.318, 2.071)	0.6624	
No	1/199 ( 0.5)	6/193 ( 3.1)	0.117	( 0.014, 0.981)	0.0181	
Concomitant statin use						0.1674
Yes	8/469 ( 1.7)	8/480 ( 1.7)	0.765	( 0.283, 2.068)	0.5967	
No	2/183 ( 1.1)	7/170 ( 4.1)	0.224	( 0.046, 1.087)	0.0427	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

Final

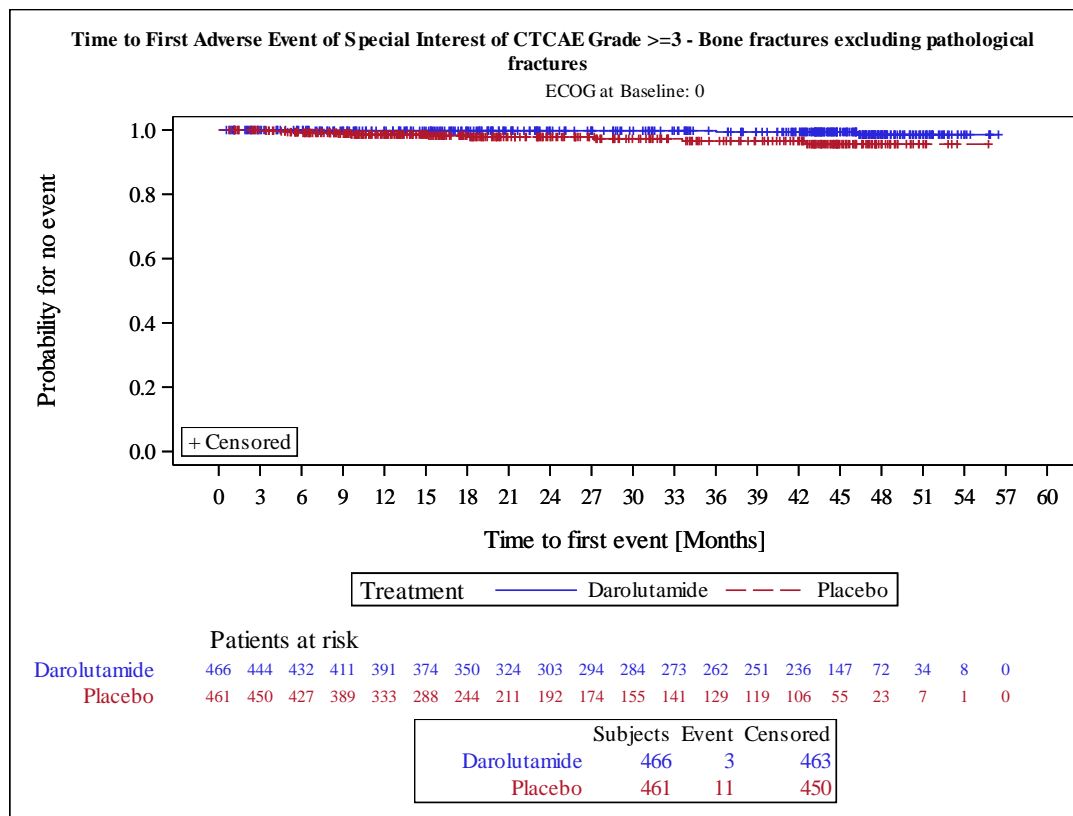


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

Final



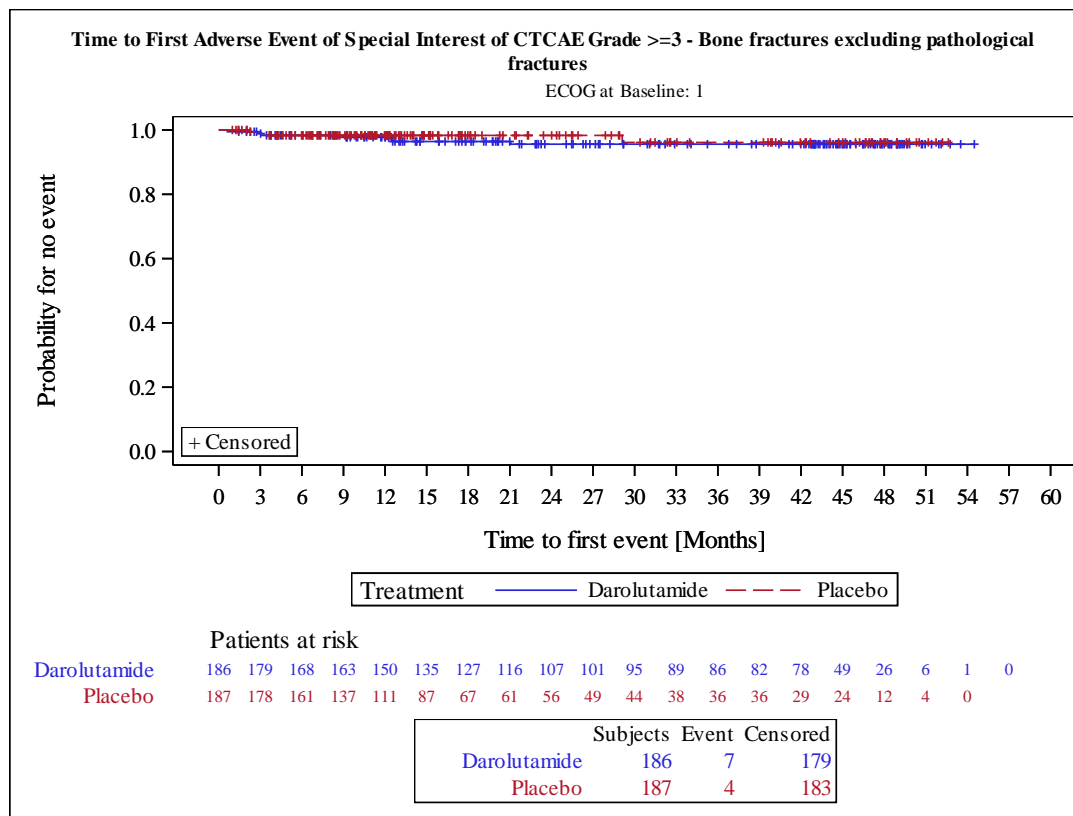
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.2

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	24 ( 3.7)	35 ( 5.4)
Number of censored patients, n (%)	628 ( 96.3)	615 ( 94.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.578	
95% CI	0.342, 0.976	
p-value	0.0381	
Odds Ratio	0.672	
95% CI	0.395, 1.142	
p-value	0.1418	
Relative Risk	0.684	
95% CI	0.411, 1.136	
p-value	0.1422	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.040, 0.006	
p-value	0.1393	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.13.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.7537
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	1/ 15 ( 6.7)	0.983	( 0.088, 10.994)	0.9891	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	29/518 ( 5.6)	0.514	( 0.283, 0.933)	0.0259	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	4/111 ( 3.6)	5/117 ( 4.3)	0.808	( 0.217, 3.009)	0.7498	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4745
ALP < ULN	8/290 ( 2.8)	15/288 ( 5.2)	0.458	( 0.193, 1.088)	0.0701	
ALP >= ULN	16/362 ( 4.4)	20/362 ( 5.5)	0.650	( 0.333, 1.267)	0.2024	
Age (years)						0.1906
<65	4/243 ( 1.6)	12/232 ( 5.2)	0.235	( 0.075, 0.736)	0.0070	
65-74	14/303 ( 4.6)	13/305 ( 4.3)	0.985	( 0.460, 2.107)	0.9680	
>=75	6/106 ( 5.7)	10/113 ( 8.8)	0.533	( 0.191, 1.492)	0.2238	
Race						0.2218
White	8/345 ( 2.3)	20/331 ( 6.0)	0.322	( 0.141, 0.737)	0.0048	
Asian	13/231 ( 5.6)	12/243 ( 4.9)	0.974	( 0.442, 2.146)	0.9477	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.351	( 0.037, 3.378)	0.3433	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.1605
North America	5/125 ( 4.0)	12/117 ( 10.3)	0.279	( 0.092, 0.841)	0.0161	
Asia Pacific	13/230 ( 5.7)	12/242 ( 5.0)	0.981	( 0.446, 2.162)	0.9629	
Rest of the World	6/297 ( 2.0)	11/291 ( 3.8)	0.492	( 0.181, 1.336)	0.1554	
PSA at Baseline						0.8120
PSA < median	13/316 ( 4.1)	21/333 ( 6.3)	0.591	( 0.294, 1.186)	0.1342	
PSA >= median	11/336 ( 3.3)	14/316 ( 4.4)	0.548	( 0.245, 1.223)	0.1366	
ECOG at Baseline						0.7536
0	14/466 ( 3.0)	22/461 ( 4.8)	0.520	( 0.264, 1.027)	0.0555	
1	10/186 ( 5.4)	13/187 ( 7.0)	0.651	( 0.284, 1.495)	0.3081	
Gleason score						0.5627
<8	6/122 ( 4.9)	10/118 ( 8.5)	0.492	( 0.178, 1.362)	0.1637	
>=8	18/506 ( 3.6)	22/512 ( 4.3)	0.710	( 0.379, 1.331)	0.2834	
Metastases at initial diagnosis						0.4365
Yes	22/559 ( 3.9)	30/562 ( 5.3)	0.609	( 0.349, 1.063)	0.0781	
No	2/ 86 ( 2.3)	5/ 82 ( 6.1)	0.373	( 0.072, 1.924)	0.2203	
High volume disease						0.8598
Yes	18/498 ( 3.6)	26/506 ( 5.1)	0.608	( 0.332, 1.116)	0.1050	
No	6/154 ( 3.9)	9/144 ( 6.3)	0.510	( 0.180, 1.444)	0.1968	
High risk disease						0.9913
Yes	15/453 ( 3.3)	22/457 ( 4.8)	0.577	( 0.297, 1.121)	0.1007	
No	9/199 ( 4.5)	13/193 ( 6.7)	0.590	( 0.251, 1.385)	0.2200	
Concomitant statin use						0.2937
Yes	13/469 ( 2.8)	15/480 ( 3.1)	0.789	( 0.374, 1.667)	0.5337	
No	11/183 ( 6.0)	20/170 ( 11.8)	0.418	( 0.199, 0.878)	0.0176	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

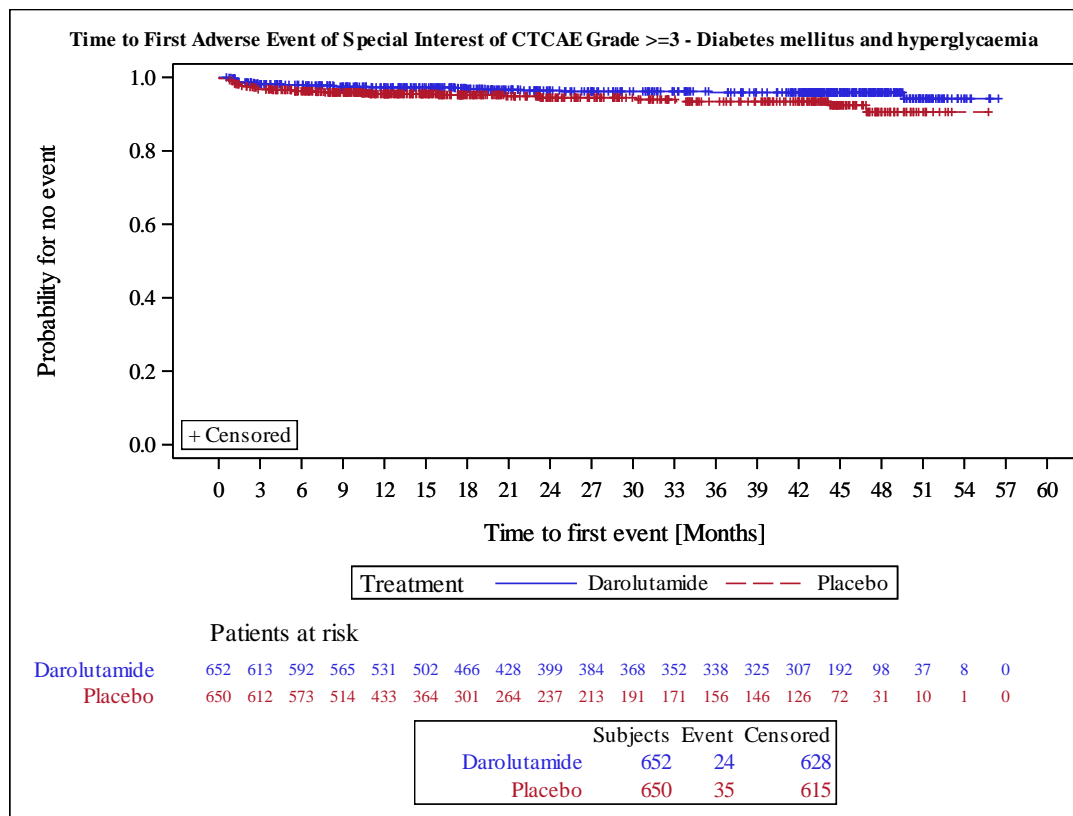
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.3

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Number of censored patients, n (%)	650 ( 99.7)	648 ( 99.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.799	
95% CI	0.110, 5.800	
p-value	0.8240	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.140, 7.099	
p-value	0.9975	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.141, 7.056	
p-value	0.9975	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.006, 0.006	
p-value	0.9975	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.3.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)				
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	2/518 ( 0.4)	0/518 ( 0.0)				
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)				
ALP Stratification Factor (eCRF)						
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)				
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	2/362 ( 0.6)				
Age (years)						
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)				
65-74	1/303 ( 0.3)	2/305 ( 0.7)				
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)				
Race						
White	1/345 ( 0.3)	2/331 ( 0.6)				
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)				
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)				
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)				
Geographical region						
North America	2/125 ( 1.6)	0/117 ( 0.0)				
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)				
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	2/291 ( 0.7)				
PSA at Baseline						
PSA < median	1/316 ( 0.3)	2/333 ( 0.6)				
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)				
ECOG at Baseline						
0	0/466 ( 0.0)	2/461 ( 0.4)				
1	2/186 ( 1.1)	0/187 ( 0.0)				
Gleason score						
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)				
>=8	1/506 ( 0.2)	2/512 ( 0.4)				
Metastases at initial diagnosis						
Yes	1/559 ( 0.2)	2/562 ( 0.4)				
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)				
High volume disease						
Yes	2/498 ( 0.4)	2/506 ( 0.4)				
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)				
High risk disease						
Yes	1/453 ( 0.2)	2/457 ( 0.4)				
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)				
Concomitant statin use						
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)				
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

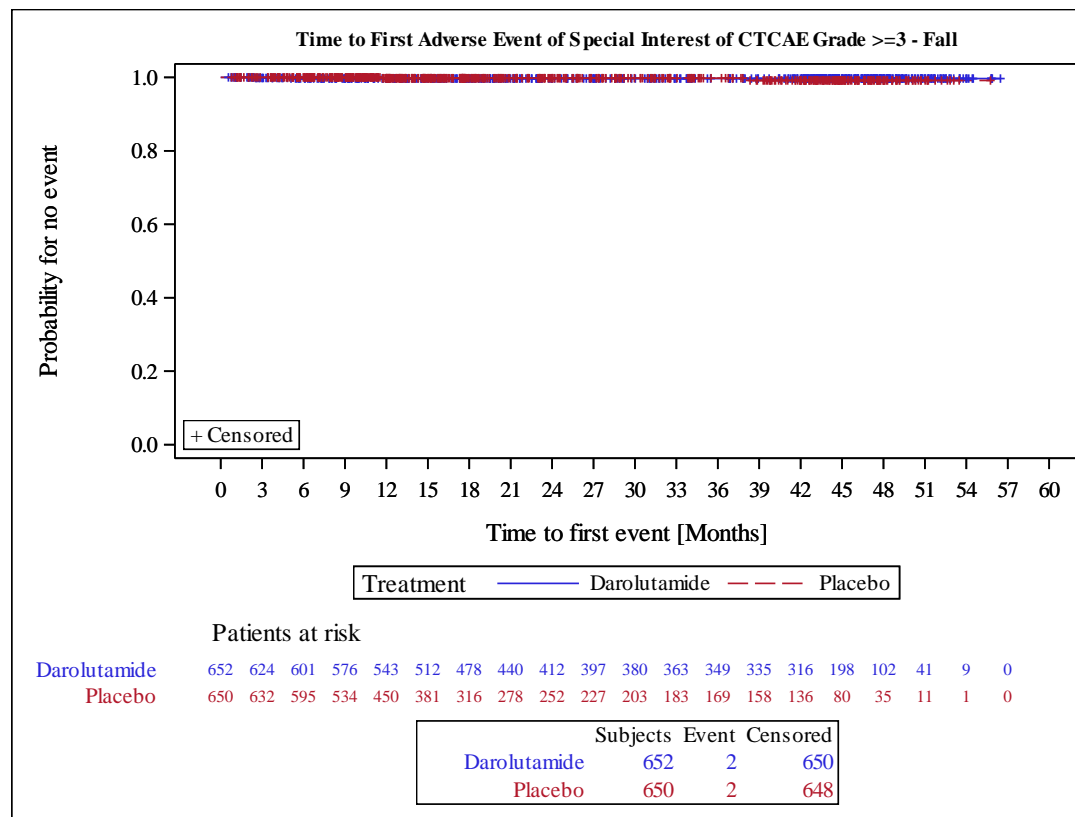
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.4

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	12 ( 1.8)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	640 ( 98.2)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.732	
95% CI	0.342, 1.569	
p-value	0.4199	
Odds Ratio	0.794	
95% CI	0.369, 1.709	
p-value	0.5550	
Relative Risk	0.798	
95% CI	0.376, 1.691	
p-value	0.5551	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.020, 0.011	
p-value	0.5542	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.13.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9682
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	9/518 ( 1.7)	11/518 ( 2.1)	0.777	( 0.321, 1.880)	0.5748	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	3/117 ( 2.6)	0.919	( 0.184, 4.592)	0.9179	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5814
ALP < ULN	6/290 ( 2.1)	6/288 ( 2.1)	0.975	( 0.314, 3.026)	0.9653	
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	9/362 ( 2.5)	0.551	( 0.194, 1.565)	0.2561	
Age (years)						0.6823
<65	4/243 ( 1.6)	3/232 ( 1.3)	1.170	( 0.259, 5.278)	0.8378	
65-74	3/303 ( 1.0)	6/305 ( 2.0)	0.460	( 0.115, 1.843)	0.2609	
>=75	5/106 ( 4.7)	6/113 ( 5.3)	0.813	( 0.246, 2.691)	0.7343	
Race						0.9786
White	8/345 ( 2.3)	14/331 ( 4.2)	0.496	( 0.208, 1.188)	0.1085	
Asian	1/231 ( 0.4)	0/243 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	1.038	( 0.065, 16.599)	0.9791	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.4145
North America	2/125 ( 1.6)	6/117 ( 5.1)	0.314	( 0.063, 1.558)	0.1342	
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Rest of the World	10/297 ( 3.4)	9/291 ( 3.1)	0.948	( 0.383, 2.344)	0.9077	
PSA at Baseline						0.4462
PSA < median	7/316 ( 2.2)	7/333 ( 2.1)	1.026	( 0.360, 2.928)	0.9614	
PSA >= median	5/336 ( 1.5)	8/316 ( 2.5)	0.492	( 0.159, 1.520)	0.2088	
ECOG at Baseline						0.8141
0	6/466 ( 1.3)	7/461 ( 1.5)	0.827	( 0.278, 2.463)	0.7323	
1	6/186 ( 3.2)	8/187 ( 4.3)	0.622	( 0.213, 1.813)	0.3799	
Gleason score						0.5099
<8	3/122 ( 2.5)	2/118 ( 1.7)	1.412	( 0.236, 8.466)	0.7042	
>=8	9/506 ( 1.8)	12/512 ( 2.3)	0.687	( 0.288, 1.639)	0.3948	
Metastases at initial diagnosis						0.8431
Yes	10/559 ( 1.8)	13/562 ( 2.3)	0.697	( 0.304, 1.596)	0.3905	
No	2/ 86 ( 2.3)	2/ 82 ( 2.4)	0.976	( 0.137, 6.929)	0.9806	
High volume disease						0.7721
Yes	10/498 ( 2.0)	12/506 ( 2.4)	0.778	( 0.335, 1.807)	0.5573	
No	2/154 ( 1.3)	3/144 ( 2.1)	0.577	( 0.096, 3.462)	0.5424	
High risk disease						0.7213
Yes	8/453 ( 1.8)	11/457 ( 2.4)	0.650	( 0.260, 1.625)	0.3533	
No	4/199 ( 2.0)	4/193 ( 2.1)	0.956	( 0.239, 3.828)	0.9492	
Concomitant statin use						0.2102
Yes	9/469 ( 1.9)	8/480 ( 1.7)	1.029	( 0.395, 2.684)	0.9526	
No	3/183 ( 1.6)	7/170 ( 4.1)	0.377	( 0.097, 1.460)	0.1419	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

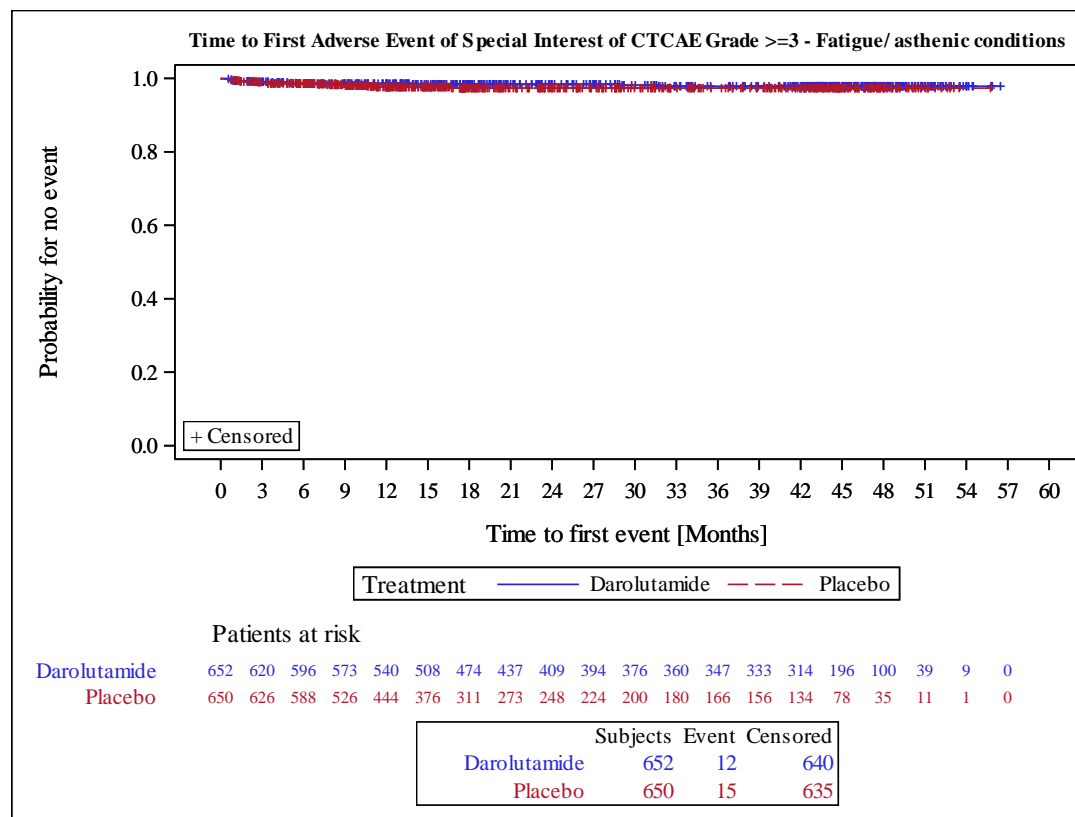
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.5

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	1/193 ( 0.5)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	1/170 ( 0.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

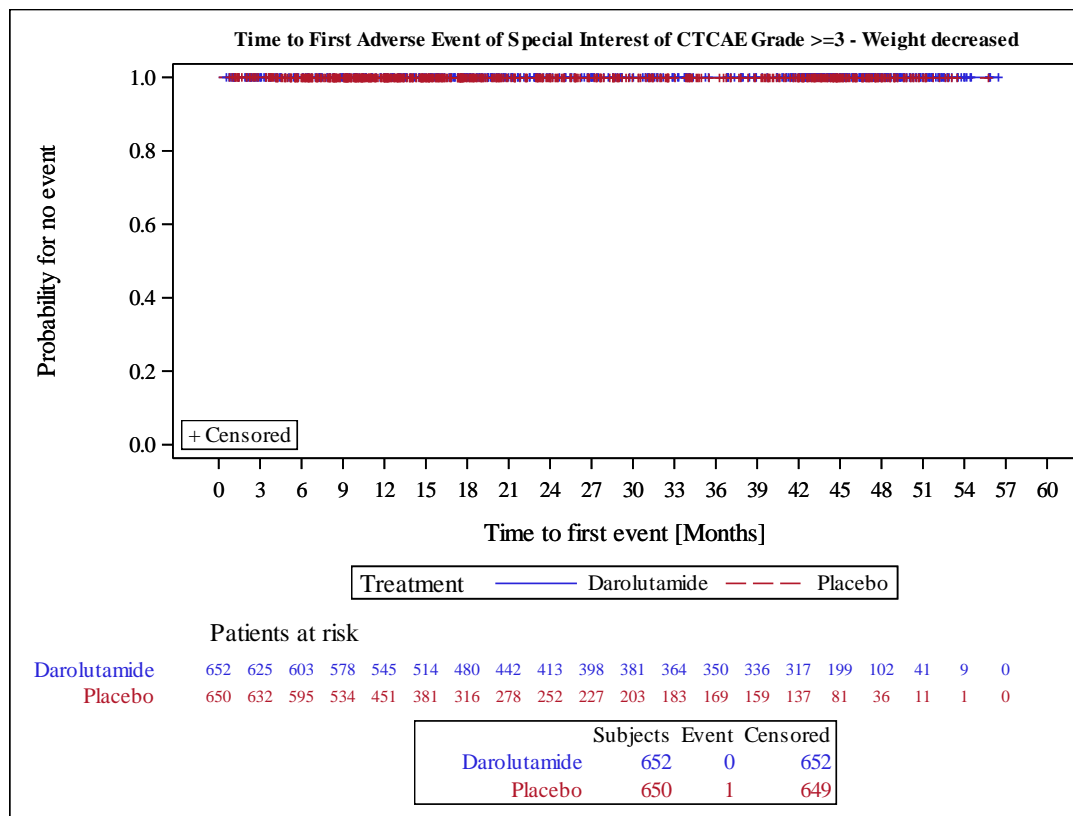
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.6

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	9 ( 1.4)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	643 ( 98.6)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	8.573	
95% CI	1.085, 67.756	
p-value	0.0143	
Odds Ratio	9.084	
95% CI	1.148, 71.907	
p-value	0.0366	
Relative Risk	8.972	
95% CI	1.140, 70.617	
p-value	0.0371	
Risk Difference	0.012	
95% CI	0.003, 0.022	
p-value	0.0110	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						1.0000
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	9/518 ( 1.7)	1/518 ( 0.2)	8.611	( 1.090, 68.061)	0.0140	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
ALP Stratification Factor (eCRF)						
ALP < ULN	3/290 ( 1.0)	1/288 ( 0.3)				
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	0/362 ( 0.0)				
Age (years)						
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)				
65-74	6/303 ( 2.0)	1/305 ( 0.3)				
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)				
Race						
White	3/345 ( 0.9)	0/331 ( 0.0)				
Asian	4/231 ( 1.7)	0/243 ( 0.0)				
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)				
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)				
Geographical region						
North America	3/125 ( 2.4)	1/117 ( 0.9)				
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	0/242 ( 0.0)				
Rest of the World	2/297 ( 0.7)	0/291 ( 0.0)				
PSA at Baseline						
PSA < median	6/316 ( 1.9)	0/333 ( 0.0)				
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	1/316 ( 0.3)				
ECCOG at Baseline						
0	8/466 ( 1.7)	1/461 ( 0.2)				
1	1/186 ( 0.5)	0/187 ( 0.0)				
Gleason score						
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)				
>=8	8/506 ( 1.6)	1/512 ( 0.2)				
Metastases at initial diagnosis						
Yes	7/559 ( 1.3)	1/562 ( 0.2)				
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)				
High volume disease						
Yes	7/498 ( 1.4)	1/506 ( 0.2)				
No	2/154 ( 1.3)	0/144 ( 0.0)				
High risk disease						
Yes	6/453 ( 1.3)	1/457 ( 0.2)				
No	3/199 ( 1.5)	0/193 ( 0.0)				
Concomitant statin use						
Yes	4/469 ( 0.9)	1/480 ( 0.2)				
No	5/183 ( 2.7)	0/170 ( 0.0)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

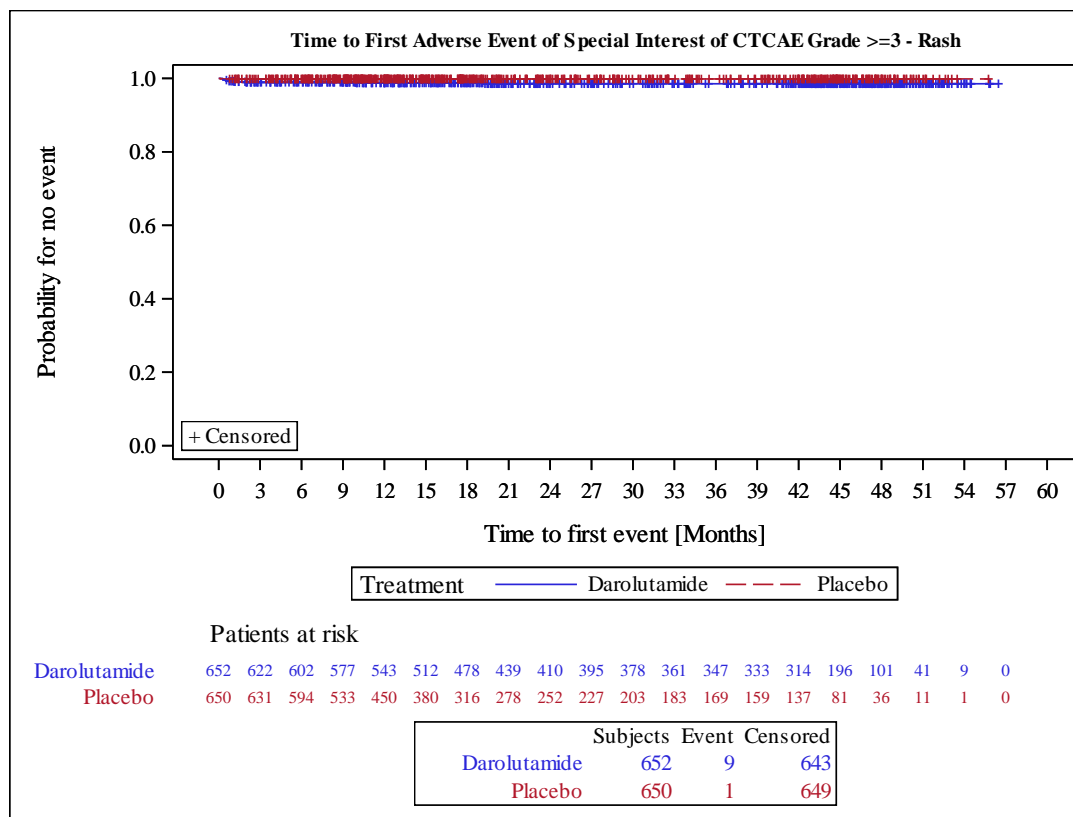
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.7

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure  
(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

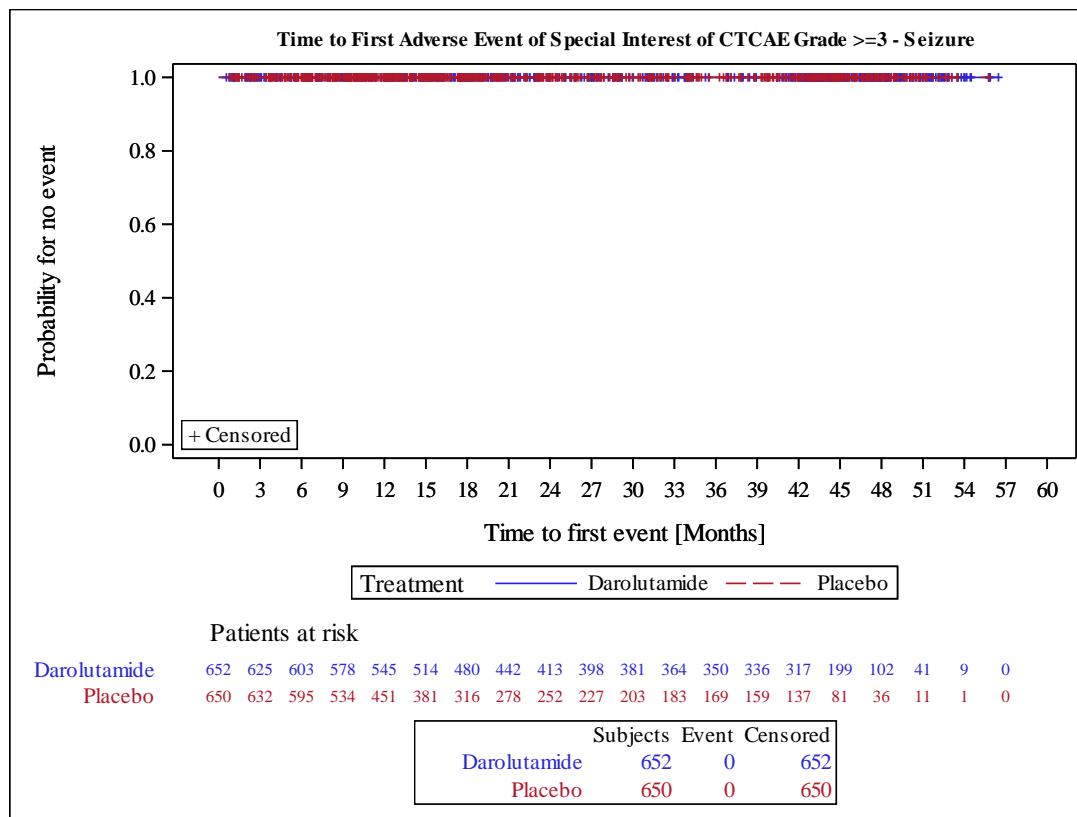
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.8

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	43 ( 6.6)	23 ( 3.5)
Number of censored patients, n (%)	609 ( 93.4)	627 ( 96.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.574	
95% CI	0.946, 2.620	
p-value	0.0784	
Odds Ratio	1.925	
95% CI	1.146, 3.233	
p-value	0.0133	
Relative Risk	1.864	
95% CI	1.137, 3.056	
p-value	0.0136	
Risk Difference	0.031	
95% CI	0.007, 0.054	
p-value	0.0117	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.13.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.8383
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.232	( 0.248, 20.088)	0.4621	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	34/518 ( 6.6)	20/518 ( 3.9)	1.440	( 0.825, 2.511)	0.1970	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	2/117 ( 1.7)	2.129	( 0.412, 11.005)	0.3558	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6949
ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	11/288 ( 3.8)	1.729	( 0.836, 3.577)	0.1349	
ALP >= ULN	21/362 ( 5.8)	12/362 ( 3.3)	1.438	( 0.704, 2.940)	0.3162	
Age (years)						0.3886
<65	15/243 ( 6.2)	10/232 ( 4.3)	1.175	( 0.525, 2.630)	0.6943	
65-74	18/303 ( 5.9)	6/305 ( 2.0)	2.644	( 1.047, 6.679)	0.0326	
>=75	10/106 ( 9.4)	7/113 ( 6.2)	1.253	( 0.470, 3.335)	0.6516	
Race						0.9089
White	26/345 ( 7.5)	13/331 ( 3.9)	1.643	( 0.841, 3.208)	0.1418	
Asian	8/231 ( 3.5)	7/243 ( 2.9)	0.987	( 0.356, 2.738)	0.9798	
Black or African American	6/ 26 (23.1)	3/ 28 (10.7)	1.246	( 0.294, 5.281)	0.7649	
Other or not reported	3/ 50 ( 6.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.3480
North America	10/125 ( 8.0)	7/117 ( 6.0)	0.981	( 0.368, 2.611)	0.9692	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	7/242 ( 2.9)	0.997	( 0.360, 2.764)	0.9953	
Rest of the World	25/297 ( 8.4)	9/291 ( 3.1)	2.429	( 1.131, 5.216)	0.0188	
PSA at Baseline						0.8222
PSA < median	18/316 ( 5.7)	11/333 ( 3.3)	1.435	( 0.675, 3.053)	0.3453	
PSA >= median	25/336 ( 7.4)	12/316 ( 3.8)	1.667	( 0.834, 3.333)	0.1439	
ECOG at Baseline						0.3906
0	30/466 ( 6.4)	14/461 ( 3.0)	1.835	( 0.970, 3.473)	0.0583	
1	13/186 ( 7.0)	9/187 ( 4.8)	1.128	( 0.479, 2.657)	0.7832	
Gleason score						0.9567
<8	10/122 ( 8.2)	5/118 ( 4.2)	1.672	( 0.570, 4.901)	0.3436	
>=8	31/506 ( 6.1)	15/512 ( 2.9)	1.808	( 0.973, 3.362)	0.0576	
Metastases at initial diagnosis						0.9859
Yes	37/559 ( 6.6)	19/562 ( 3.4)	1.666	( 0.955, 2.907)	0.0693	
No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.530	( 0.380, 6.156)	0.5461	
High volume disease						0.4855
Yes	28/498 ( 5.6)	17/506 ( 3.4)	1.413	( 0.770, 2.591)	0.2616	
No	15/154 ( 9.7)	6/144 ( 4.2)	2.024	( 0.782, 5.237)	0.1378	
High risk disease						0.7809
Yes	25/453 ( 5.5)	14/457 ( 3.1)	1.564	( 0.810, 3.020)	0.1792	
No	18/199 ( 9.0)	9/193 ( 4.7)	1.641	( 0.735, 3.667)	0.2221	
Concomitant statin use						0.4485
Yes	33/469 ( 7.0)	16/480 ( 3.3)	1.789	( 0.981, 3.264)	0.0544	
No	10/183 ( 5.5)	7/170 ( 4.1)	1.107	( 0.419, 2.922)	0.8375	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

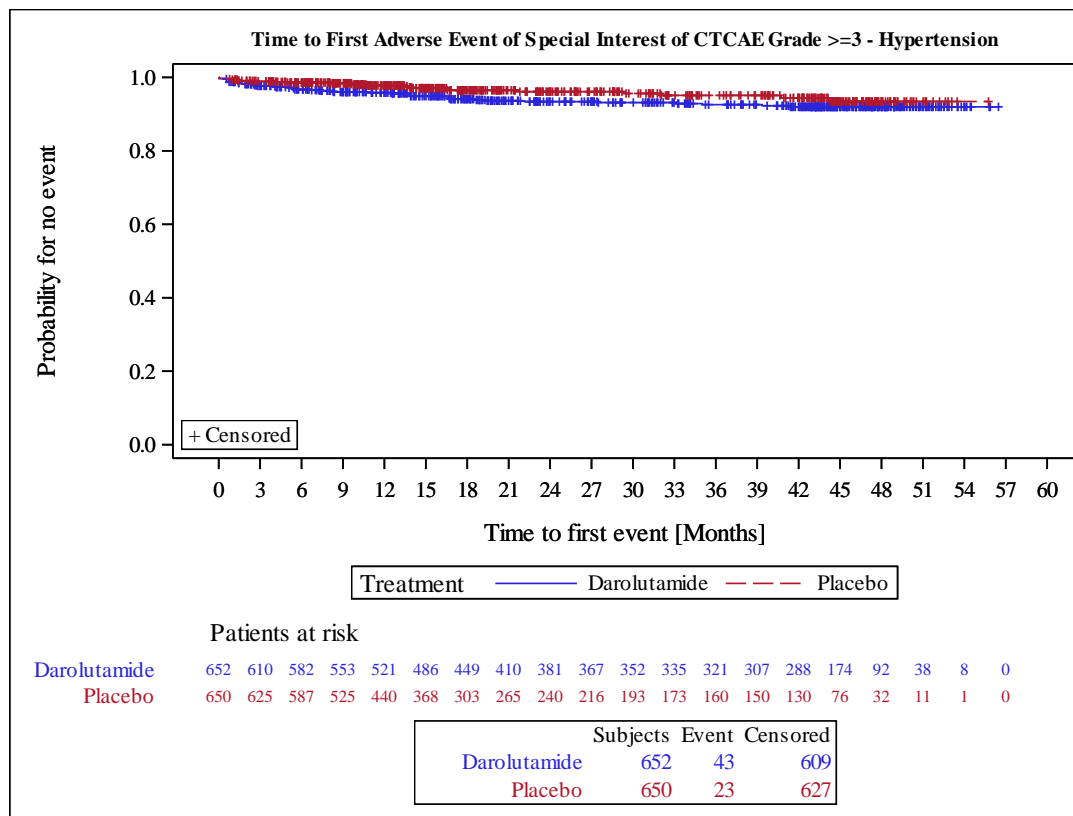
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.9

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	1/291 ( 0.3)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	1/512 ( 0.2)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

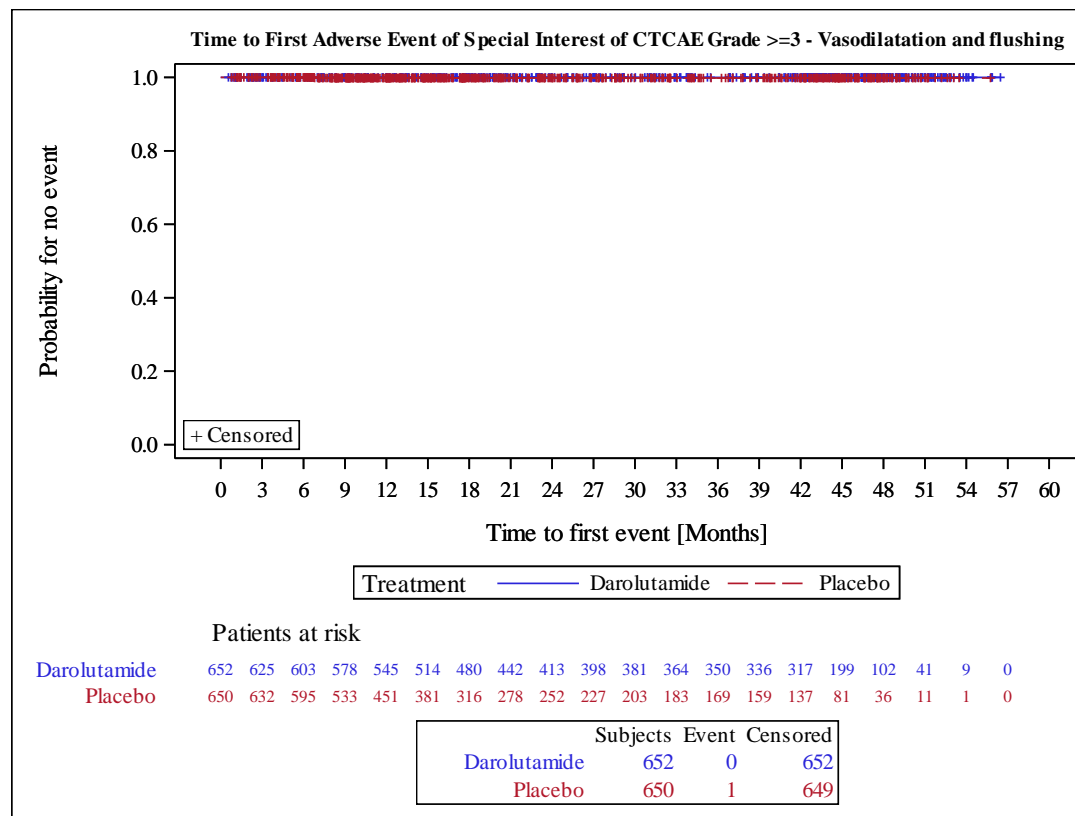
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.10

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)				
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)				
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
ALP Stratification Factor (eCRF)						
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)				
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)				
Age (years)						
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)				
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)				
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)				
Race						
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)				
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)				
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)				
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)				
Geographical region						
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)				
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)				
PSA at Baseline						
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)				
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)				
ECOG at Baseline						
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)				
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)				
Gleason score						
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)				
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)				
Metastases at initial diagnosis						
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)				
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)				
High volume disease						
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)				
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)				
High risk disease						
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)				
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)				
Concomitant statin use						
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)				
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

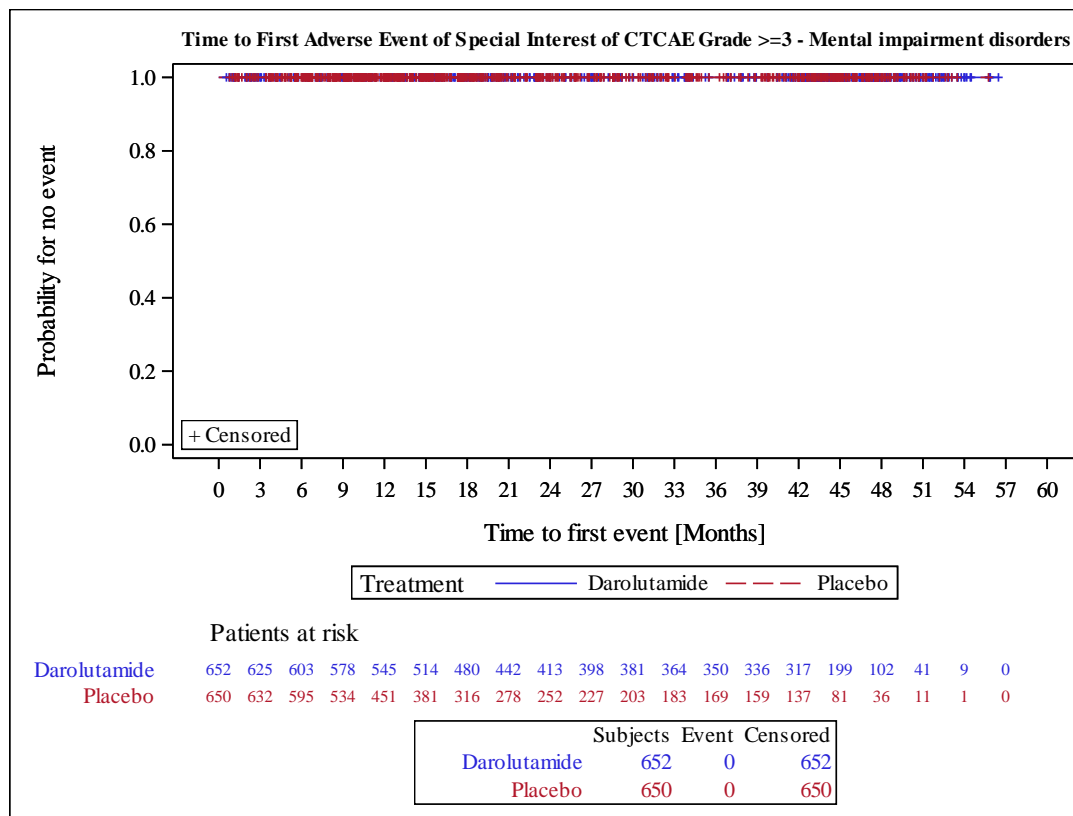
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.11

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

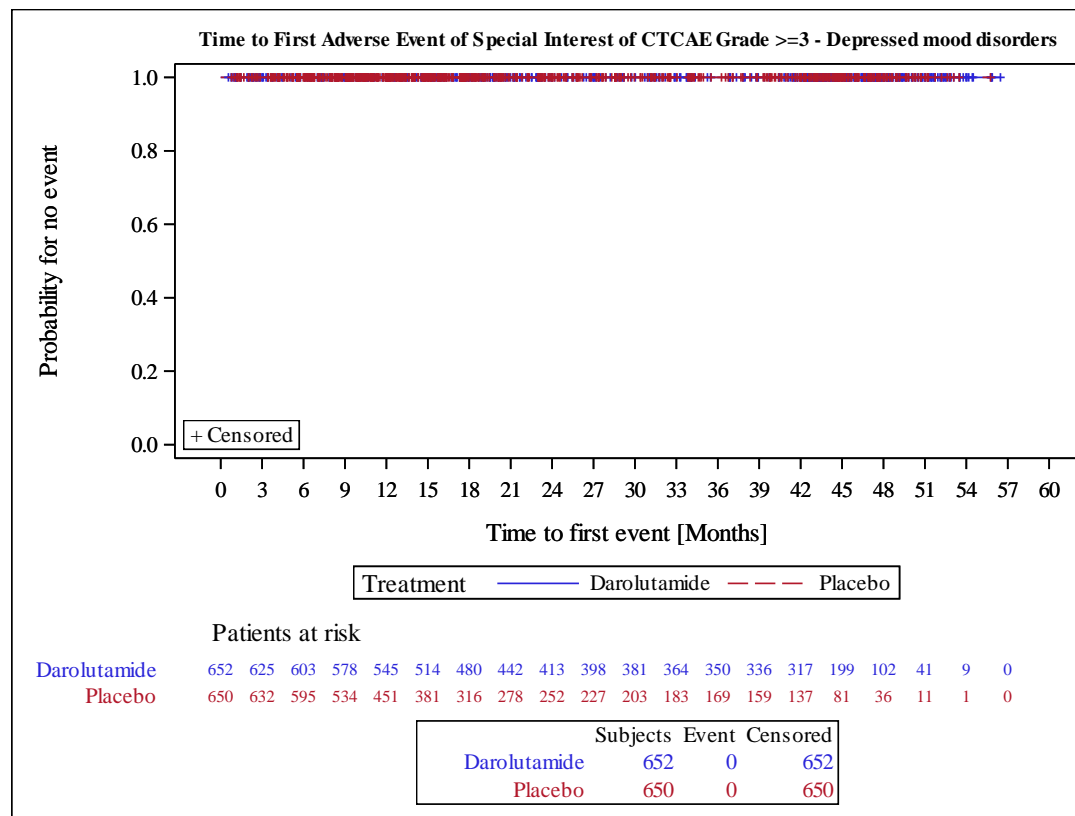
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.13.12  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.13.12.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

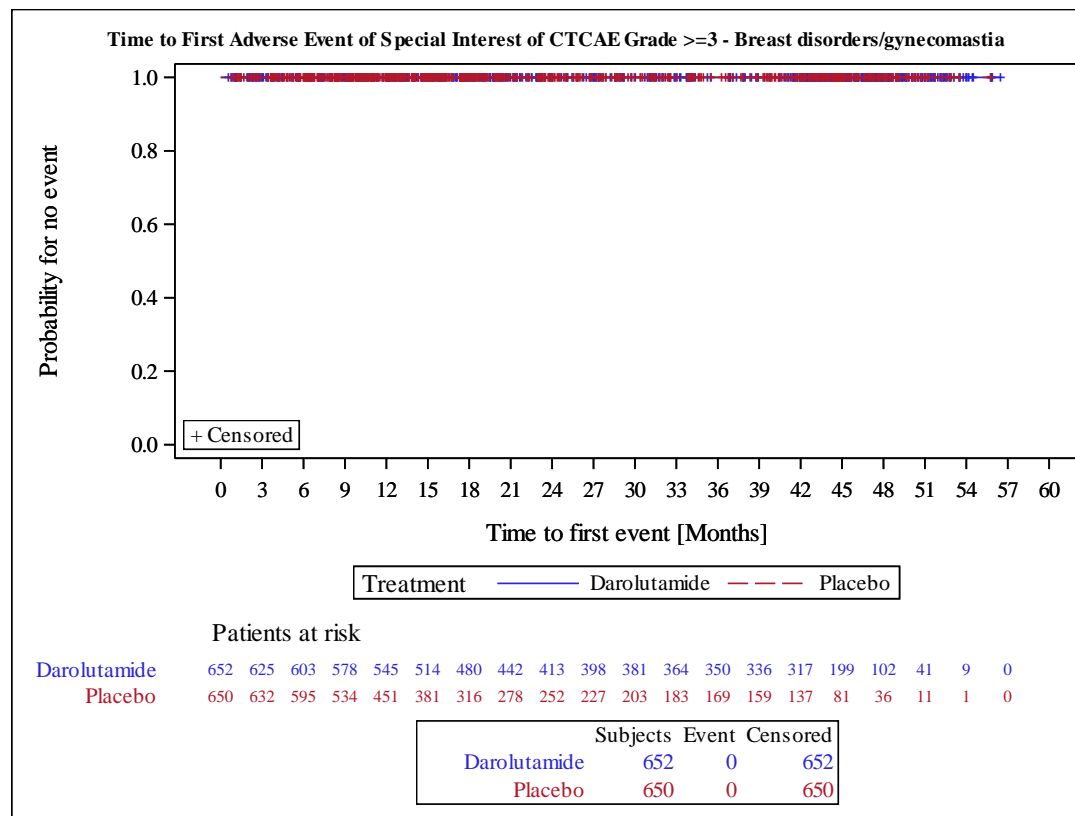
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.13

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	17 ( 2.6)	19 ( 2.9)
Number of censored patients, n (%)	635 ( 97.4)	631 ( 97.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.718	
95% CI	0.371, 1.393	
p-value	0.3254	
Odds Ratio	0.889	
95% CI	0.458, 1.726	
p-value	0.7284	
Relative Risk	0.892	
95% CI	0.468, 1.701	
p-value	0.7285	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.021, 0.015	
p-value	0.7283	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.13.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

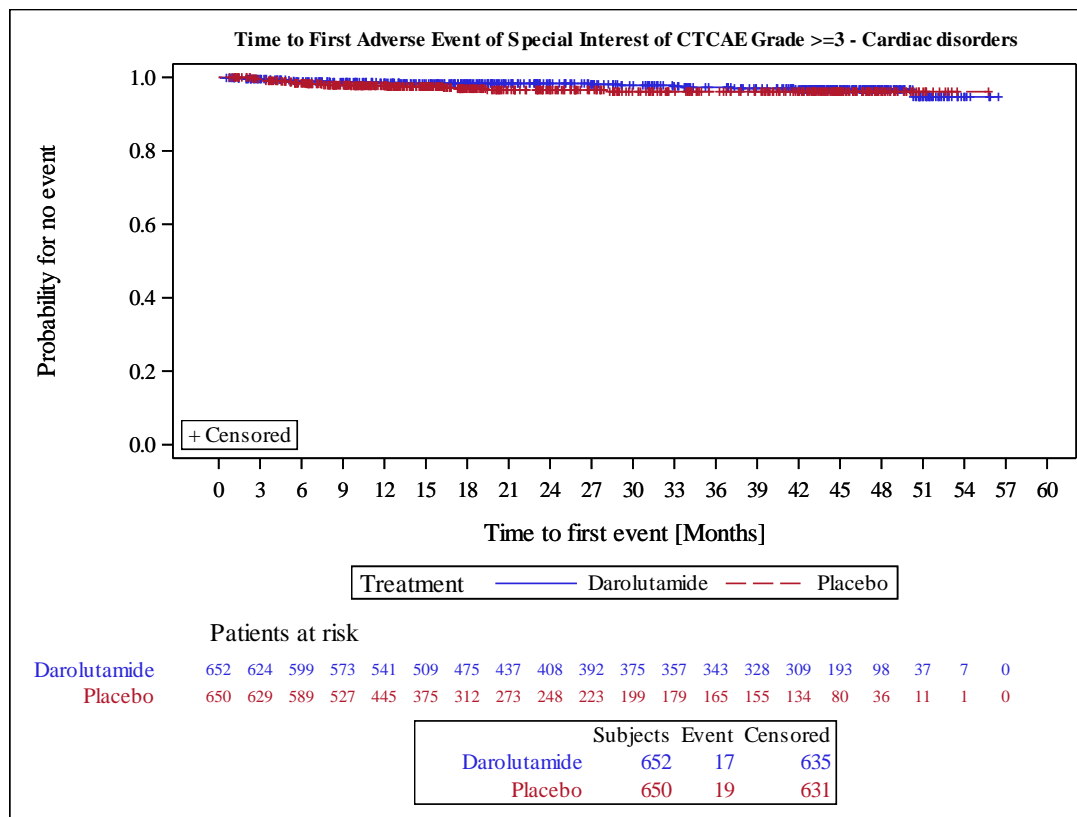
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9796
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	14/518 ( 2.7)	16/518 ( 3.1)	0.683	( 0.330, 1.414)	0.3014	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.614	( 0.102, 3.687)	0.5901	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.8003
ALP < ULN	8/290 ( 2.8)	10/288 ( 3.5)	0.658	( 0.257, 1.683)	0.3789	
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	9/362 ( 2.5)	0.769	( 0.301, 1.967)	0.5829	
Age (years)						0.9571
<65	4/243 ( 1.6)	0/232 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
65-74	9/303 ( 3.0)	14/305 ( 4.6)	0.536	( 0.230, 1.249)	0.1422	
>=75	4/106 ( 3.8)	5/113 ( 4.4)	0.734	( 0.195, 2.761)	0.6464	
Race						0.9981
White	11/345 ( 3.2)	14/331 ( 4.2)	0.575	( 0.258, 1.281)	0.1706	
Asian	4/231 ( 1.7)	5/243 ( 2.1)	0.730	( 0.194, 2.751)	0.6410	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.2592
North America	2/125 ( 1.6)	6/117 ( 5.1)	0.116	( 0.014, 0.972)	0.0176	
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	5/242 ( 2.1)	0.734	( 0.195, 2.764)	0.6467	
Rest of the World	11/297 ( 3.7)	8/291 ( 2.7)	1.091	( 0.435, 2.738)	0.8512	
PSA at Baseline						0.4616
PSA < median	9/316 ( 2.8)	13/333 ( 3.9)	0.606	( 0.256, 1.434)	0.2502	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	6/316 ( 1.9)	0.925	( 0.315, 2.717)	0.8879	
ECOG at Baseline						0.9050
0	10/466 ( 2.1)	11/461 ( 2.4)	0.718	( 0.302, 1.706)	0.4511	
1	7/186 ( 3.8)	8/187 ( 4.3)	0.726	( 0.262, 2.017)	0.5381	
Gleason score						0.2475
<8	5/122 ( 4.1)	3/118 ( 2.5)	1.451	( 0.346, 6.093)	0.6089	
>=8	10/506 ( 2.0)	16/512 ( 3.1)	0.482	( 0.216, 1.075)	0.0687	
Metastases at initial diagnosis						0.5477
Yes	16/559 ( 2.9)	16/562 ( 2.8)	0.800	( 0.397, 1.614)	0.5326	
No	1/ 86 ( 1.2)	2/ 82 ( 2.4)	0.422	( 0.038, 4.665)	0.4683	
High volume disease						0.8139
Yes	13/498 ( 2.6)	14/506 ( 2.8)	0.719	( 0.334, 1.547)	0.3969	
No	4/154 ( 2.6)	5/144 ( 3.5)	0.683	( 0.182, 2.557)	0.5688	
High risk disease						0.9587
Yes	10/453 ( 2.2)	11/457 ( 2.4)	0.664	( 0.278, 1.586)	0.3539	
No	7/199 ( 3.5)	8/193 ( 4.1)	0.779	( 0.282, 2.155)	0.6302	
Concomitant statin use						0.5444
Yes	7/469 ( 1.5)	10/480 ( 2.1)	0.615	( 0.232, 1.625)	0.3220	
No	10/183 ( 5.5)	9/170 ( 5.3)	0.829	( 0.334, 2.058)	0.6856	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.13.14

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	647 ( 99.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.591	
95% CI	0.118, 2.968	
p-value	0.5181	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.200, 4.958	
p-value	0.9970	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.202, 4.921	
p-value	0.9970	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.007, 0.007	
p-value	0.9970	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population  
Table 3.2.13.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

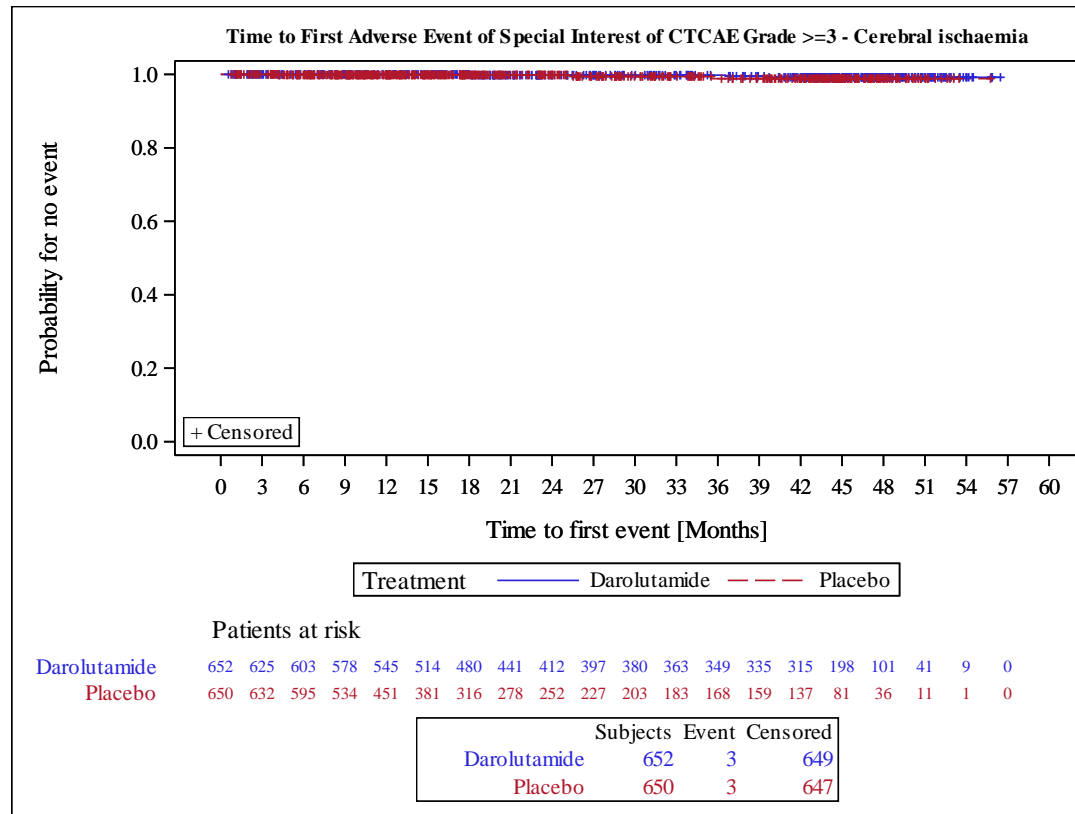
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	3/518 ( 0.6)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	2/288 ( 0.7)			
ALP >= ULN	2/362 ( 0.6)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	3/303 ( 1.0)	2/305 ( 0.7)			
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	2/331 ( 0.6)			
Asian	3/231 ( 1.3)	1/243 ( 0.4)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	1/242 ( 0.4)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	2/291 ( 0.7)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	3/316 ( 0.9)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	2/466 ( 0.4)	1/461 ( 0.2)			
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	2/118 ( 1.7)			
>=8	2/506 ( 0.4)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	3/559 ( 0.5)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	2/ 82 ( 2.4)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	3/498 ( 0.6)	2/506 ( 0.4)			
No	0/154 ( 0.0)	1/144 ( 0.7)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	3/453 ( 0.7)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	2/193 ( 1.0)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)			
No	2/183 ( 1.1)	1/170 ( 0.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.13.15  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population  
Table 3.2.13.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

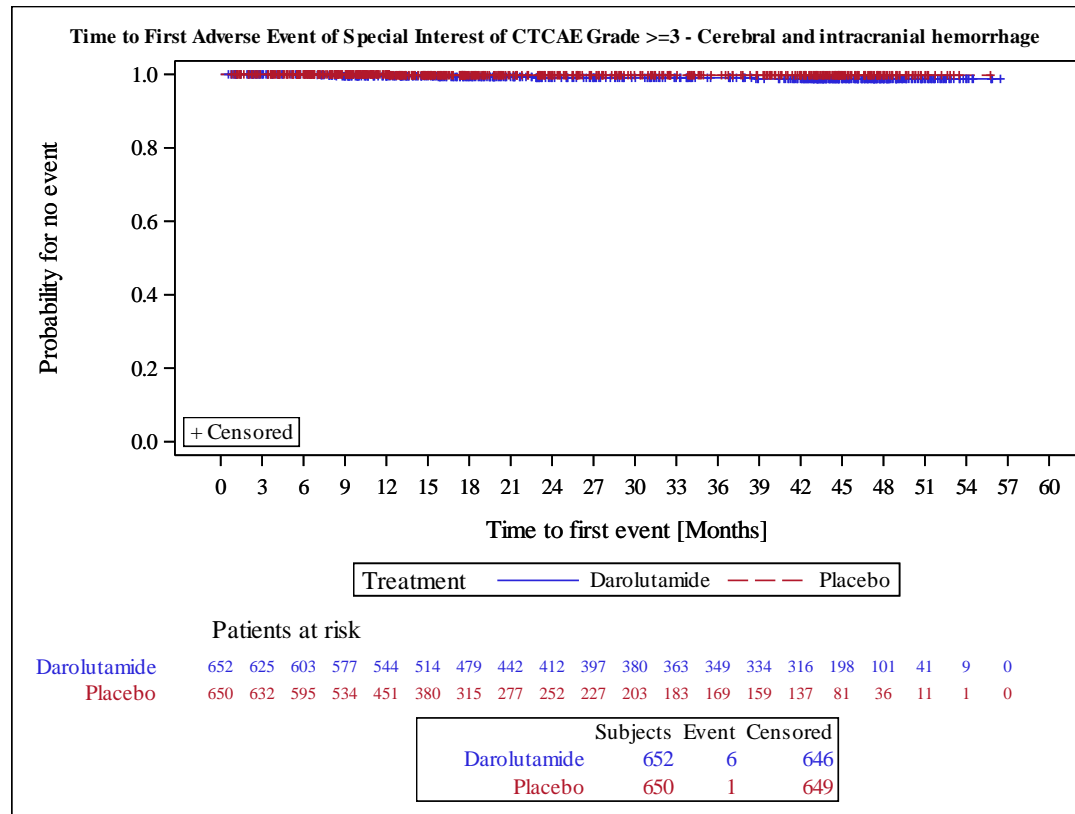
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/231 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
PSA at Baseline					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
Gleason score					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			
Concomitant statin use					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.14.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	41 ( 6.3)	21 ( 3.2)
Number of censored patients, n (%)	611 ( 93.7)	629 ( 96.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.387	
95% CI	0.816, 2.358	
p-value	0.2245	
Odds Ratio	2.010	
95% CI	1.174, 3.441	
p-value	0.0109	
Relative Risk	1.946	
95% CI	1.163, 3.256	
p-value	0.0112	
Risk Difference	0.031	
95% CI	0.008, 0.054	
p-value	0.0094	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

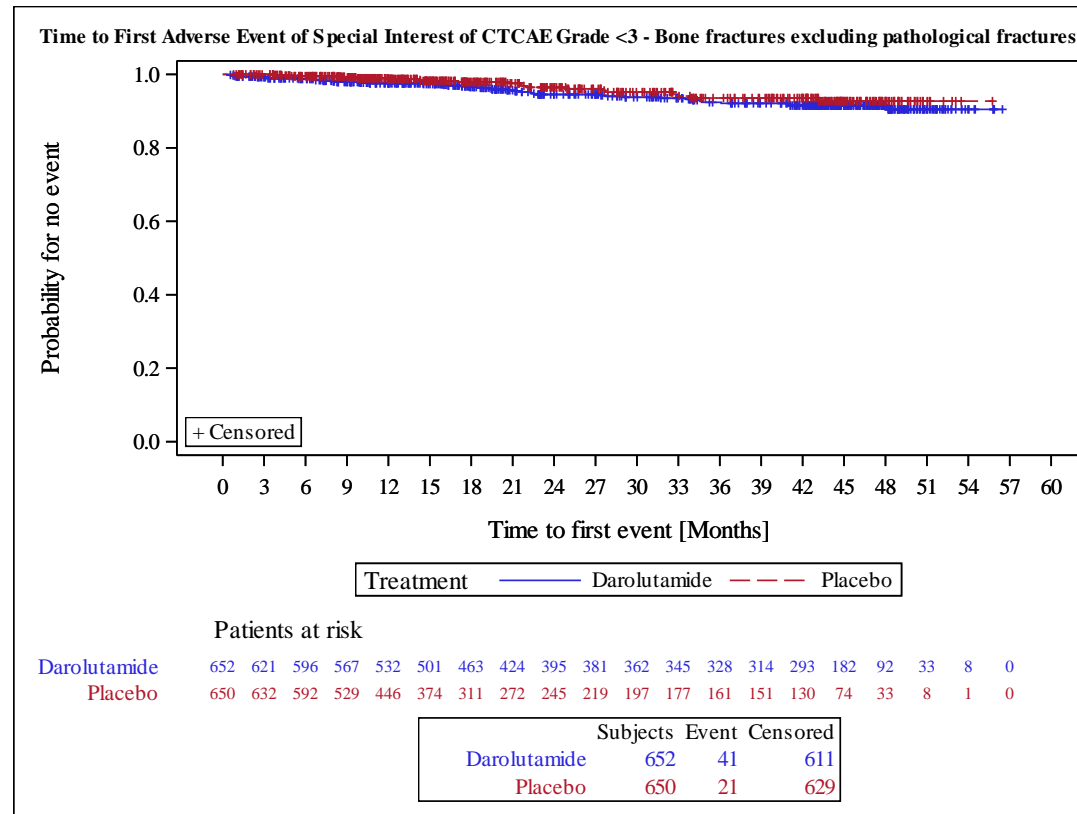
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9160
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	35/518 ( 6.8)	16/518 ( 3.1)	1.600	( 0.881, 2.906)	0.1194	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	6/111 ( 5.4)	4/117 ( 3.4)	1.019	( 0.286, 3.626)	0.9766	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2007
ALP < ULN	21/290 ( 7.2)	8/288 ( 2.8)	1.904	( 0.841, 4.308)	0.1159	
ALP >= ULN	20/362 ( 5.5)	13/362 ( 3.6)	1.091	( 0.537, 2.218)	0.8098	
Age (years)						0.5411
<65	15/243 ( 6.2)	9/232 ( 3.9)	1.040	( 0.452, 2.391)	0.9266	
65-74	18/303 ( 5.9)	10/305 ( 3.3)	1.352	( 0.620, 2.946)	0.4470	
>=75	8/106 ( 7.5)	2/113 ( 1.8)	3.234	( 0.674, 15.509)	0.1215	
Race						0.7071
White	26/345 ( 7.5)	12/331 ( 3.6)	1.487	( 0.747, 2.961)	0.2560	
Asian	11/231 ( 4.8)	6/243 ( 2.5)	1.363	( 0.499, 3.720)	0.5438	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	3/ 48 ( 6.3)	0.420	( 0.068, 2.604)	0.3377	
Geographical region						0.2509
North America	12/125 ( 9.6)	2/117 ( 1.7)	4.030	( 0.892, 18.203)	0.0507	
Asia Pacific	11/230 ( 4.8)	6/242 ( 2.5)	1.383	( 0.507, 3.772)	0.5249	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	13/291 ( 4.5)	0.940	( 0.458, 1.929)	0.8673	
PSA at Baseline						0.3699
PSA < median	18/316 ( 5.7)	12/333 ( 3.6)	1.134	( 0.543, 2.366)	0.7384	
PSA >= median	23/336 ( 6.8)	8/316 ( 2.5)	1.908	( 0.848, 4.292)	0.1124	
ECOG at Baseline						0.6303
0	26/466 ( 5.6)	15/461 ( 3.3)	1.202	( 0.633, 2.281)	0.5740	
1	15/186 ( 8.1)	6/187 ( 3.2)	1.814	( 0.699, 4.708)	0.2144	
Gleason score						0.2875
<8	8/122 ( 6.6)	2/118 ( 1.7)	3.176	( 0.673, 15.000)	0.1233	
>=8	33/506 ( 6.5)	19/512 ( 3.7)	1.200	( 0.678, 2.124)	0.5304	
Metastases at initial diagnosis						0.5658
Yes	35/559 ( 6.3)	19/562 ( 3.4)	1.313	( 0.747, 2.308)	0.3418	
No	6/ 86 ( 7.0)	2/ 82 ( 2.4)	2.152	( 0.432, 10.708)	0.3378	
High volume disease						0.9715
Yes	33/498 ( 6.6)	17/506 ( 3.4)	1.360	( 0.753, 2.457)	0.3068	
No	8/154 ( 5.2)	4/144 ( 2.8)	1.456	( 0.437, 4.856)	0.5384	
High risk disease						0.5758
Yes	29/453 ( 6.4)	16/457 ( 3.5)	1.213	( 0.654, 2.251)	0.5391	
No	12/199 ( 6.0)	5/193 ( 2.6)	1.886	( 0.662, 5.371)	0.2269	
Concomitant statin use						0.6894
Yes	25/469 ( 5.3)	14/480 ( 2.9)	1.260	( 0.651, 2.440)	0.4915	
No	16/183 ( 8.7)	7/170 ( 4.1)	1.626	( 0.666, 3.969)	0.2811	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.2

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	91 ( 14.0)	82 ( 12.6)
Number of censored patients, n (%)	561 ( 86.0)	568 ( 87.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.935	
95% CI	0.692, 1.262	
p-value	0.6597	
Odds Ratio	1.124	
95% CI	0.816, 1.548	
p-value	0.4759	
Relative Risk	1.106	
95% CI	0.838, 1.461	
p-value	0.4761	
Risk Difference	0.013	
95% CI	-0.023, 0.050	
p-value	0.4757	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.14.2.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0789
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	8/ 23 ( 34.8)	1/ 15 ( 6.7)	5.138	( 0.641, 41.205)	0.0860	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	63/518 ( 12.2)	68/518 ( 13.1)	0.782	( 0.554, 1.104)	0.1615	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	20/111 ( 18.0)	13/117 ( 11.1)	1.370	( 0.679, 2.762)	0.3773	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6732
ALP < ULN	41/290 ( 14.1)	40/288 ( 13.9)	0.882	( 0.570, 1.365)	0.5742	
ALP >= ULN	50/362 ( 13.8)	42/362 ( 11.6)	0.978	( 0.646, 1.481)	0.9169	
Age (years)						0.2672
<65	28/243 ( 11.5)	30/232 ( 12.9)	0.701	( 0.417, 1.179)	0.1783	
65-74	48/303 ( 15.8)	35/305 ( 11.5)	1.214	( 0.783, 1.881)	0.3856	
>=75	15/106 ( 14.2)	17/113 ( 15.0)	0.820	( 0.408, 1.649)	0.5776	
Race						0.3343
White	39/345 ( 11.3)	36/331 ( 10.9)	0.857	( 0.543, 1.353)	0.5077	
Asian	41/231 ( 17.7)	36/243 ( 14.8)	1.062	( 0.678, 1.666)	0.7915	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	7/ 28 ( 25.0)	0.472	( 0.137, 1.623)	0.2231	
Other or not reported	7/ 50 ( 14.0)	3/ 48 ( 6.3)	1.893	( 0.484, 7.397)	0.3508	
Geographical region						0.5159
North America	20/125 ( 16.0)	22/117 ( 18.8)	0.726	( 0.394, 1.339)	0.3029	
Asia Pacific	40/230 ( 17.4)	36/242 ( 14.9)	1.044	( 0.664, 1.641)	0.8516	
Rest of the World	31/297 ( 10.4)	24/291 ( 8.2)	1.004	( 0.586, 1.717)	0.9898	
PSA at Baseline						0.2029
PSA < median	34/316 ( 10.8)	41/333 ( 12.3)	0.758	( 0.480, 1.196)	0.2320	
PSA >= median	57/336 ( 17.0)	41/316 ( 13.0)	1.074	( 0.716, 1.610)	0.7297	
ECOG at Baseline						0.1242
0	56/466 ( 12.0)	60/461 ( 13.0)	0.783	( 0.543, 1.129)	0.1891	
1	35/186 ( 18.8)	22/187 ( 11.8)	1.340	( 0.783, 2.294)	0.2842	
Gleason score						0.6919
<8	21/122 ( 17.2)	21/118 ( 17.8)	0.834	( 0.455, 1.530)	0.5579	
>=8	66/506 ( 13.0)	59/512 ( 11.5)	0.951	( 0.667, 1.354)	0.7792	
Metastases at initial diagnosis						0.7197
Yes	82/559 ( 14.7)	71/562 ( 12.6)	0.976	( 0.709, 1.345)	0.8842	
No	9/ 86 ( 10.5)	9/ 82 ( 11.0)	0.838	( 0.331, 2.121)	0.7095	
High volume disease						0.3770
Yes	64/498 ( 12.9)	63/506 ( 12.5)	0.862	( 0.607, 1.224)	0.4070	
No	27/154 ( 17.5)	19/144 ( 13.2)	1.175	( 0.652, 2.117)	0.5909	
High risk disease						0.2187
Yes	56/453 ( 12.4)	57/457 ( 12.5)	0.809	( 0.557, 1.173)	0.2620	
No	35/199 ( 17.6)	25/193 ( 13.0)	1.226	( 0.733, 2.052)	0.4363	
Concomitant statin use						0.8687
Yes	59/469 ( 12.6)	55/480 ( 11.5)	0.903	( 0.624, 1.308)	0.5915	
No	32/183 ( 17.5)	27/170 ( 15.9)	0.982	( 0.588, 1.642)	0.9450	

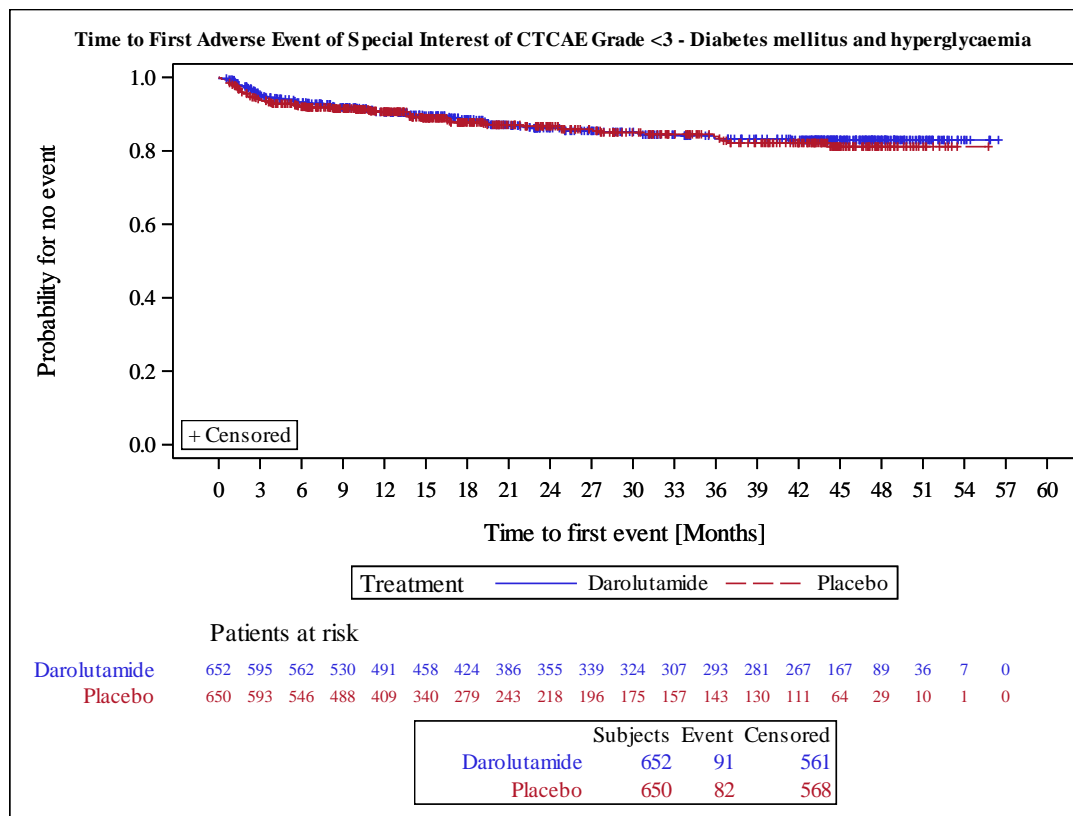
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.3

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	42 ( 6.4)	28 ( 4.3)
Number of censored patients, n (%)	610 ( 93.6)	622 ( 95.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.098	
95% CI	0.677, 1.781	
p-value	0.7048	
Odds Ratio	1.530	
95% CI	0.936, 2.499	
p-value	0.0899	
Relative Risk	1.495	
95% CI	0.939, 2.382	
p-value	0.0903	
Risk Difference	0.021	
95% CI	-0.003, 0.046	
p-value	0.0874	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.3.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2952
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	2/ 15 ( 13.3)	0.253	( 0.023, 2.813)	0.2277	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	35/518 ( 6.8)	20/518 ( 3.9)	1.325	( 0.760, 2.308)	0.3193	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	6/111 ( 5.4)	6/117 ( 5.1)	0.678	( 0.216, 2.135)	0.5045	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1903
ALP < ULN	25/290 ( 8.6)	13/288 ( 4.5)	1.534	( 0.782, 3.010)	0.2100	
ALP >= ULN	17/362 ( 4.7)	15/362 ( 4.1)	0.738	( 0.363, 1.500)	0.3992	
Age (years)						0.8141
<65	10/243 ( 4.1)	5/232 ( 2.2)	1.260	( 0.426, 3.724)	0.6750	
65-74	20/303 ( 6.6)	13/305 ( 4.3)	1.239	( 0.612, 2.509)	0.5506	
>=75	12/106 ( 11.3)	10/113 ( 8.8)	0.852	( 0.363, 1.999)	0.7131	
Race						0.4266
White	26/345 ( 7.5)	23/331 ( 6.9)	0.754	( 0.427, 1.331)	0.3279	
Asian	9/231 ( 3.9)	4/243 ( 1.6)	1.953	( 0.597, 6.386)	0.2596	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 50 ( 8.0)	1/ 48 ( 2.1)	2.928	( 0.320, 26.806)	0.3198	
Geographical region						0.6928
North America	16/125 ( 12.8)	10/117 ( 8.5)	1.102	( 0.493, 2.463)	0.8124	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	4/242 ( 1.7)	1.708	( 0.511, 5.713)	0.3794	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	14/291 ( 4.8)	0.856	( 0.422, 1.735)	0.6658	
PSA at Baseline						0.8330
PSA < median	24/316 ( 7.6)	16/333 ( 4.8)	1.213	( 0.640, 2.296)	0.5534	
PSA >= median	18/336 ( 5.4)	11/316 ( 3.5)	1.069	( 0.499, 2.288)	0.8628	
ECOG at Baseline						0.8676
0	27/466 ( 5.8)	19/461 ( 4.1)	1.059	( 0.585, 1.918)	0.8491	
1	15/186 ( 8.1)	9/187 ( 4.8)	1.118	( 0.485, 2.580)	0.7933	
Gleason score						0.2934
<8	5/122 ( 4.1)	6/118 ( 5.1)	0.611	( 0.185, 2.012)	0.4130	
>=8	36/506 ( 7.1)	21/512 ( 4.1)	1.270	( 0.736, 2.190)	0.3897	
Metastases at initial diagnosis						0.9530
Yes	34/559 ( 6.1)	22/562 ( 3.9)	1.141	( 0.663, 1.964)	0.6324	
No	8/ 86 ( 9.3)	5/ 82 ( 6.1)	1.164	( 0.378, 3.587)	0.7907	
High volume disease						0.9668
Yes	33/498 ( 6.6)	22/506 ( 4.3)	1.106	( 0.640, 1.911)	0.7189	
No	9/154 ( 5.8)	6/144 ( 4.2)	1.074	( 0.380, 3.034)	0.8928	
High risk disease						0.0635
Yes	33/453 ( 7.3)	16/457 ( 3.5)	1.468	( 0.801, 2.691)	0.2110	
No	9/199 ( 4.5)	12/193 ( 6.2)	0.582	( 0.244, 1.388)	0.2171	
Concomitant statin use						0.8475
Yes	20/469 ( 4.3)	13/480 ( 2.7)	1.085	( 0.535, 2.199)	0.8218	
No	22/183 ( 12.0)	15/170 ( 8.8)	1.073	( 0.553, 2.080)	0.8339	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

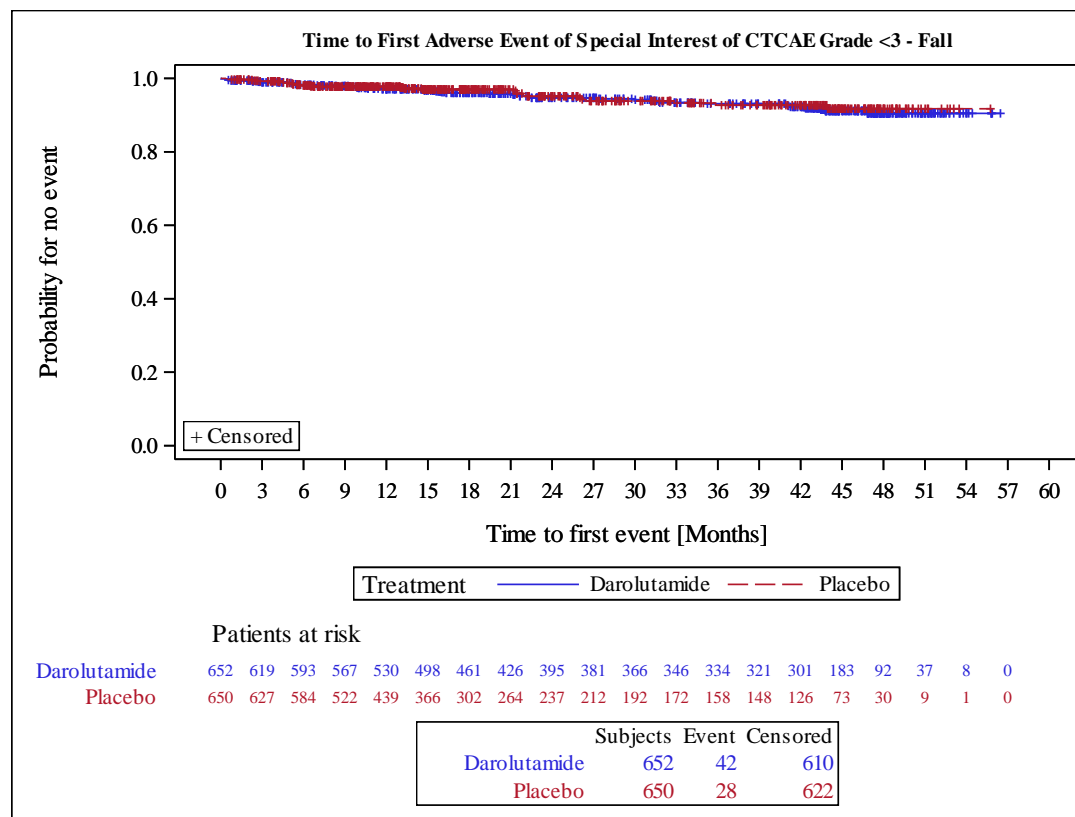
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.4

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Fatigue/ asthenic conditions (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	312 ( 47.9)	314 ( 48.3)
Number of censored patients, n (%)	340 ( 52.1)	336 ( 51.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.2, 1.8)	1.2 ( 1.0, 1.8)
Median (95% CI)	38.0 (15.4, NE)	23.3 (10.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.946	
95% CI	0.809, 1.107	
p-value	0.4901	
Odds Ratio	0.982	
95% CI	0.790, 1.220	
p-value	0.8695	
Relative Risk	0.991	
95% CI	0.885, 1.109	
p-value	0.8695	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.059, 0.050	
p-value	0.8695	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.1745
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	10/ 23 ( 43.5)	9/ 15 ( 60.0)	0.547	( 0.220, 1.356)	0.1863	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	253/518 ( 48.8)	243/518 ( 46.9)	1.014	( 0.850, 1.209)	0.8772	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	49/111 ( 44.1)	62/117 ( 53.0)	0.755	( 0.518, 1.099)	0.1394	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.7805
ALP < ULN	150/290 ( 51.7)	152/288 ( 52.8)	0.921	( 0.735, 1.155)	0.4760	
ALP >= ULN	162/362 ( 44.8)	162/362 ( 44.8)	0.971	( 0.781, 1.207)	0.7897	
Age (years)						0.4955
<65	113/243 ( 46.5)	99/232 ( 42.7)	1.071	( 0.817, 1.403)	0.6192	
65-74	149/303 ( 49.2)	157/305 ( 51.5)	0.911	( 0.728, 1.140)	0.4136	
>=75	50/106 ( 47.2)	58/113 ( 51.3)	0.830	( 0.568, 1.214)	0.3346	
Race						0.9903
White	180/345 ( 52.2)	170/331 ( 51.4)	0.950	( 0.770, 1.172)	0.6304	
Asian	91/231 ( 39.4)	99/243 ( 40.7)	0.937	( 0.705, 1.245)	0.6523	
Black or African American	14/ 26 ( 53.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.806	( 0.383, 1.694)	0.5658	
Other or not reported	27/ 50 ( 54.0)	30/ 48 ( 62.5)	0.917	( 0.543, 1.548)	0.7445	
Geographical region						0.4294
North America	71/125 ( 56.8)	74/117 ( 63.2)	0.777	( 0.560, 1.078)	0.1284	
Asia Pacific	90/230 ( 39.1)	97/242 ( 40.1)	0.945	( 0.709, 1.259)	0.6993	
Rest of the World	151/297 ( 50.8)	143/291 ( 49.1)	0.995	( 0.791, 1.252)	0.9663	
PSA at Baseline						0.2750
PSA < median	172/316 ( 54.4)	172/333 ( 51.7)	1.032	( 0.835, 1.275)	0.7729	
PSA >= median	140/336 ( 41.7)	141/316 ( 44.6)	0.880	( 0.696, 1.112)	0.2830	
ECOG at Baseline						0.2971
0	227/466 ( 48.7)	223/461 ( 48.4)	1.006	( 0.836, 1.210)	0.9495	
1	85/186 ( 45.7)	89/187 ( 47.6)	0.827	( 0.613, 1.114)	0.2091	
Gleason score						0.7055
<8	65/122 ( 53.3)	63/118 ( 53.4)	0.885	( 0.626, 1.253)	0.4913	
>=8	236/506 ( 46.6)	239/512 ( 46.7)	0.973	( 0.812, 1.165)	0.7619	
Metastases at initial diagnosis						0.6945
Yes	261/559 ( 46.7)	268/562 ( 47.7)	0.941	( 0.793, 1.116)	0.4821	
No	49/ 86 ( 57.0)	43/ 82 ( 52.4)	1.004	( 0.666, 1.515)	0.9837	
High volume disease						0.6675
Yes	242/498 ( 48.6)	245/506 ( 48.4)	0.962	( 0.806, 1.150)	0.6722	
No	70/154 ( 45.5)	69/144 ( 47.9)	0.898	( 0.643, 1.253)	0.5249	
High risk disease						0.3780
Yes	212/453 ( 46.8)	211/457 ( 46.2)	0.996	( 0.823, 1.205)	0.9655	
No	100/199 ( 50.3)	103/193 ( 53.4)	0.842	( 0.639, 1.110)	0.2198	
Concomitant statin use						0.7501
Yes	214/469 ( 45.6)	219/480 ( 45.6)	0.960	( 0.795, 1.159)	0.6688	
No	98/183 ( 53.6)	95/170 ( 55.9)	0.900	( 0.678, 1.194)	0.4649	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

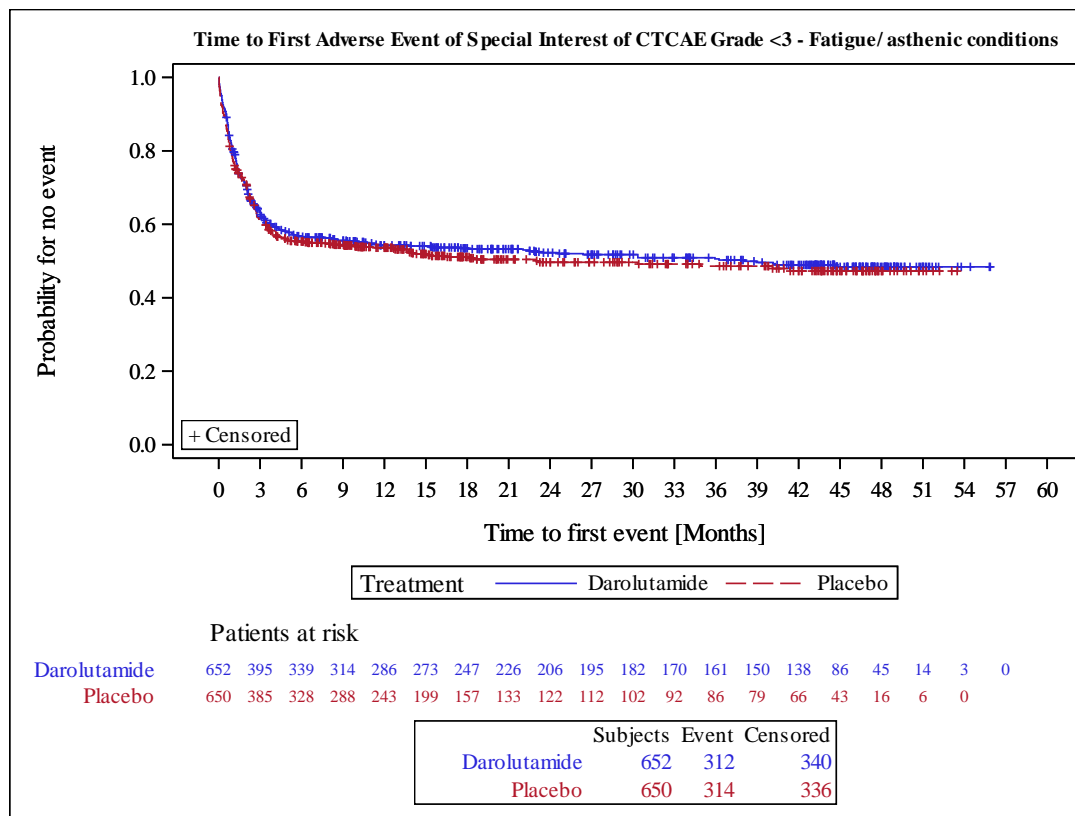
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.5

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	22 ( 3.4)	35 ( 5.4)
Number of censored patients, n (%)	630 ( 96.6)	615 ( 94.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.518	
95% CI	0.302, 0.887	
p-value	0.0147	
Odds Ratio	0.614	
95% CI	0.356, 1.058	
p-value	0.0789	
Relative Risk	0.627	
95% CI	0.372, 1.056	
p-value	0.0793	
Risk Difference	-0.020	
95% CI	-0.042, 0.002	
p-value	0.0760	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9519
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	17/518 ( 3.3)	26/518 ( 5.0)	0.530	( 0.286, 0.983)	0.0407	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	4/111 ( 3.6)	8/117 ( 6.8)	0.453	( 0.135, 1.515)	0.1874	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.7338
ALP < ULN	7/290 ( 2.4)	13/288 ( 4.5)	0.436	( 0.173, 1.100)	0.0709	
ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
Age (years)						0.6898
<65	7/243 ( 2.9)	12/232 ( 5.2)	0.460	( 0.180, 1.175)	0.0963	
65-74	11/303 ( 3.6)	14/305 ( 4.6)	0.638	( 0.287, 1.419)	0.2670	
>=75	4/106 ( 3.8)	9/113 ( 8.0)	0.392	( 0.118, 1.295)	0.1121	
Race						0.6269
White	10/345 ( 2.9)	19/331 ( 5.7)	0.394	( 0.182, 0.854)	0.0146	
Asian	9/231 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.819	( 0.331, 2.028)	0.6660	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	3/ 48 ( 6.3)	0.623	( 0.104, 3.734)	0.6011	
Geographical region						0.2985
North America	8/125 ( 6.4)	11/117 ( 9.4)	0.598	( 0.239, 1.497)	0.2673	
Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.722)	0.0057	
PSA at Baseline						0.3450
PSA < median	14/316 ( 4.4)	19/333 ( 5.7)	0.640	( 0.319, 1.282)	0.2044	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
ECOG at Baseline						0.8252
0	11/466 ( 2.4)	19/461 ( 4.1)	0.483	( 0.229, 1.020)	0.0514	
1	11/186 ( 5.9)	16/187 ( 8.6)	0.545	( 0.251, 1.185)	0.1201	
Gleason score						0.3198
<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	
>=8	19/506 ( 3.8)	25/512 ( 4.9)	0.624	( 0.341, 1.140)	0.1216	
Metastases at initial diagnosis						0.3314
Yes	18/559 ( 3.2)	31/562 ( 5.5)	0.485	( 0.270, 0.871)	0.0134	
No	4/ 86 ( 4.7)	3/ 82 ( 3.7)	1.023	( 0.226, 4.631)	0.9760	
High volume disease						0.8526
Yes	19/498 ( 3.8)	31/506 ( 6.1)	0.504	( 0.283, 0.897)	0.0177	
No	3/154 ( 1.9)	4/144 ( 2.8)	0.611	( 0.136, 2.750)	0.5168	
High risk disease						0.2568
Yes	18/453 ( 4.0)	24/457 ( 5.3)	0.621	( 0.335, 1.151)	0.1269	
No	4/199 ( 2.0)	11/193 ( 5.7)	0.295	( 0.093, 0.932)	0.0273	
Concomitant statin use						0.4656
Yes	13/469 ( 2.8)	18/480 ( 3.8)	0.631	( 0.308, 1.293)	0.2046	
No	9/183 ( 4.9)	17/170 ( 10.0)	0.401	( 0.177, 0.904)	0.0228	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

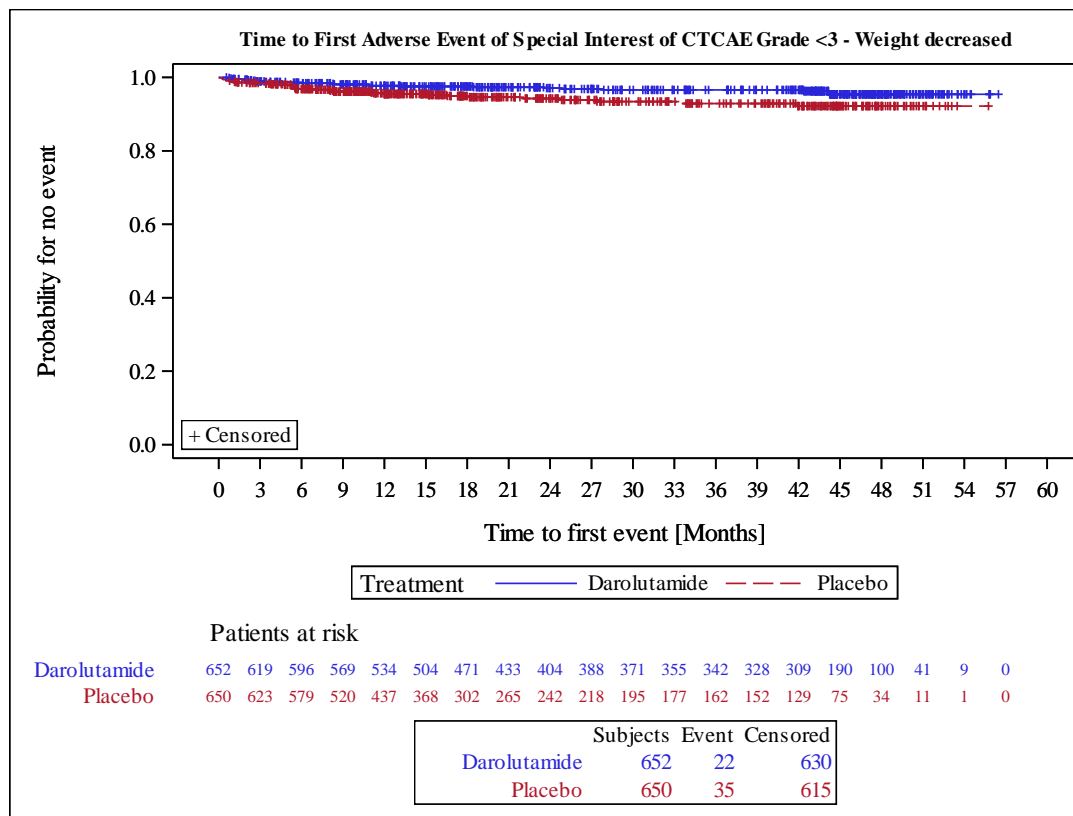
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.6

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	105 ( 16.1)	87 ( 13.4)
Number of censored patients, n (%)	547 ( 83.9)	563 ( 86.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.160	
95% CI	0.872, 1.542	
p-value	0.3049	
Odds Ratio	1.242	
95% CI	0.913, 1.689	
p-value	0.1669	
Relative Risk	1.203	
95% CI	0.925, 1.564	
p-value	0.1673	
Risk Difference	0.027	
95% CI	-0.011, 0.066	
p-value	0.1660	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2175
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	6/ 23 ( 26.1)	3/ 15 ( 20.0)	1.329	( 0.332, 5.317)	0.6838	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	88/518 ( 17.0)	67/518 ( 12.9)	1.276	( 0.928, 1.755)	0.1323	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	11/111 ( 9.9)	17/117 ( 14.5)	0.621	( 0.290, 1.328)	0.2145	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0351
ALP < ULN	48/290 ( 16.6)	28/288 ( 9.7)	1.721	( 1.080, 2.745)	0.0208	
ALP >= ULN	57/362 ( 15.7)	59/362 ( 16.3)	0.886	( 0.614, 1.278)	0.5169	
Age (years)						0.0930
<65	49/243 ( 20.2)	28/232 ( 12.1)	1.642	( 1.031, 2.615)	0.0349	
65-74	44/303 ( 14.5)	41/305 ( 13.4)	1.045	( 0.682, 1.600)	0.8408	
>=75	12/106 ( 11.3)	18/113 ( 15.9)	0.649	( 0.312, 1.353)	0.2450	
Race						0.5075
White	61/345 ( 17.7)	43/331 ( 13.0)	1.304	( 0.881, 1.929)	0.1823	
Asian	36/231 ( 15.6)	40/243 ( 16.5)	0.927	( 0.590, 1.454)	0.7401	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	1/ 28 ( 3.6)	1.945	( 0.175, 21.628)	0.5815	
Other or not reported	6/ 50 ( 12.0)	3/ 48 ( 6.3)	1.747	( 0.434, 7.038)	0.4270	
Geographical region						0.3575
North America	29/125 ( 23.2)	21/117 ( 17.9)	1.309	( 0.746, 2.298)	0.3455	
Asia Pacific	36/230 ( 15.7)	40/242 ( 16.5)	0.927	( 0.591, 1.456)	0.7425	
Rest of the World	40/297 ( 13.5)	26/291 ( 8.9)	1.369	( 0.833, 2.248)	0.2133	
PSA at Baseline						0.5623
PSA < median	56/316 ( 17.7)	46/333 ( 13.8)	1.259	( 0.852, 1.862)	0.2462	
PSA >= median	49/336 ( 14.6)	41/316 ( 13.0)	1.065	( 0.702, 1.614)	0.7666	
ECOG at Baseline						0.0142
0	83/466 ( 17.8)	56/461 ( 12.1)	1.448	( 1.031, 2.034)	0.0316	
1	22/186 ( 11.8)	31/187 ( 16.6)	0.650	( 0.375, 1.125)	0.1204	
Gleason score						0.6759
<8	17/122 ( 13.9)	12/118 ( 10.2)	1.284	( 0.612, 2.693)	0.5065	
>=8	85/506 ( 16.8)	73/512 ( 14.3)	1.149	( 0.840, 1.572)	0.3838	
Metastases at initial diagnosis						0.0802
Yes	85/559 ( 15.2)	77/562 ( 13.7)	1.067	( 0.783, 1.454)	0.6798	
No	19/ 86 ( 22.1)	8/ 82 ( 9.8)	2.278	( 0.996, 5.210)	0.0447	
High volume disease						0.1695
Yes	75/498 ( 15.1)	70/506 ( 13.8)	1.020	( 0.736, 1.415)	0.9053	
No	30/154 ( 19.5)	17/144 ( 11.8)	1.720	( 0.949, 3.120)	0.0701	
High risk disease						0.1208
Yes	69/453 ( 15.2)	66/457 ( 14.4)	1.000	( 0.713, 1.403)	0.9978	
No	36/199 ( 18.1)	21/193 ( 10.9)	1.659	( 0.968, 2.844)	0.0623	
Concomitant statin use						0.5565
Yes	72/469 ( 15.4)	64/480 ( 13.3)	1.088	( 0.776, 1.525)	0.6252	
No	33/183 ( 18.0)	23/170 ( 13.5)	1.346	( 0.790, 2.293)	0.2728	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

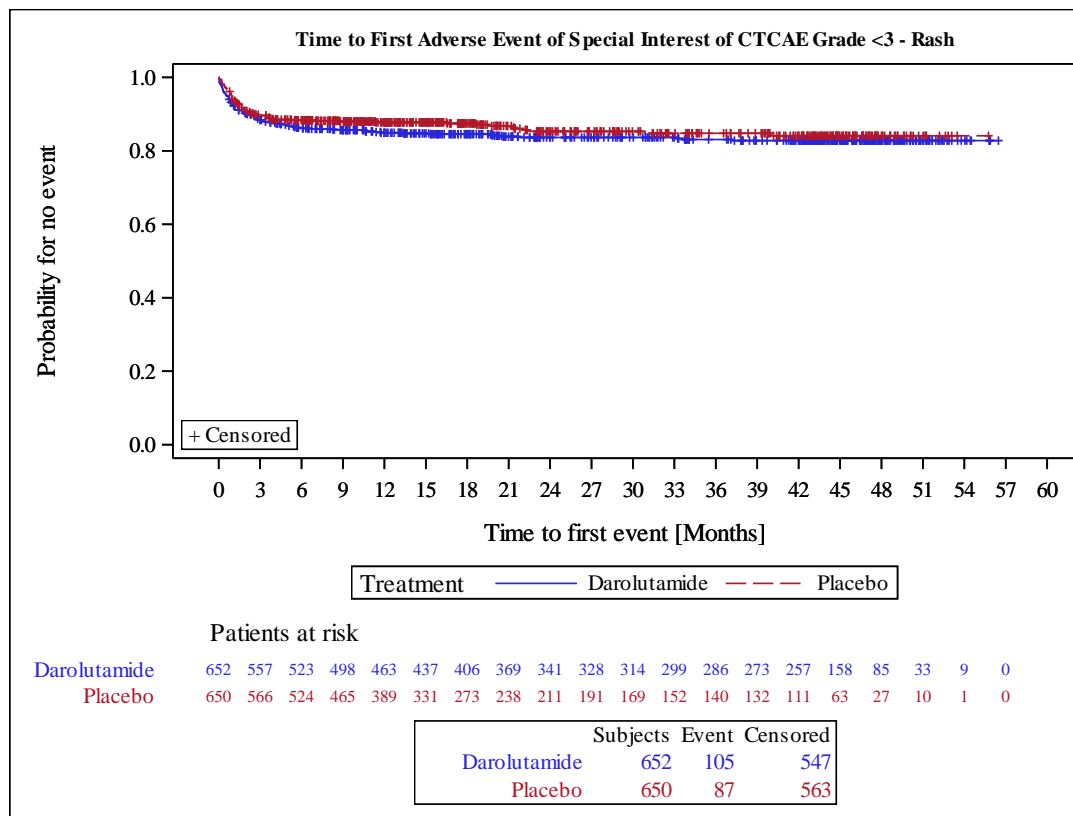
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

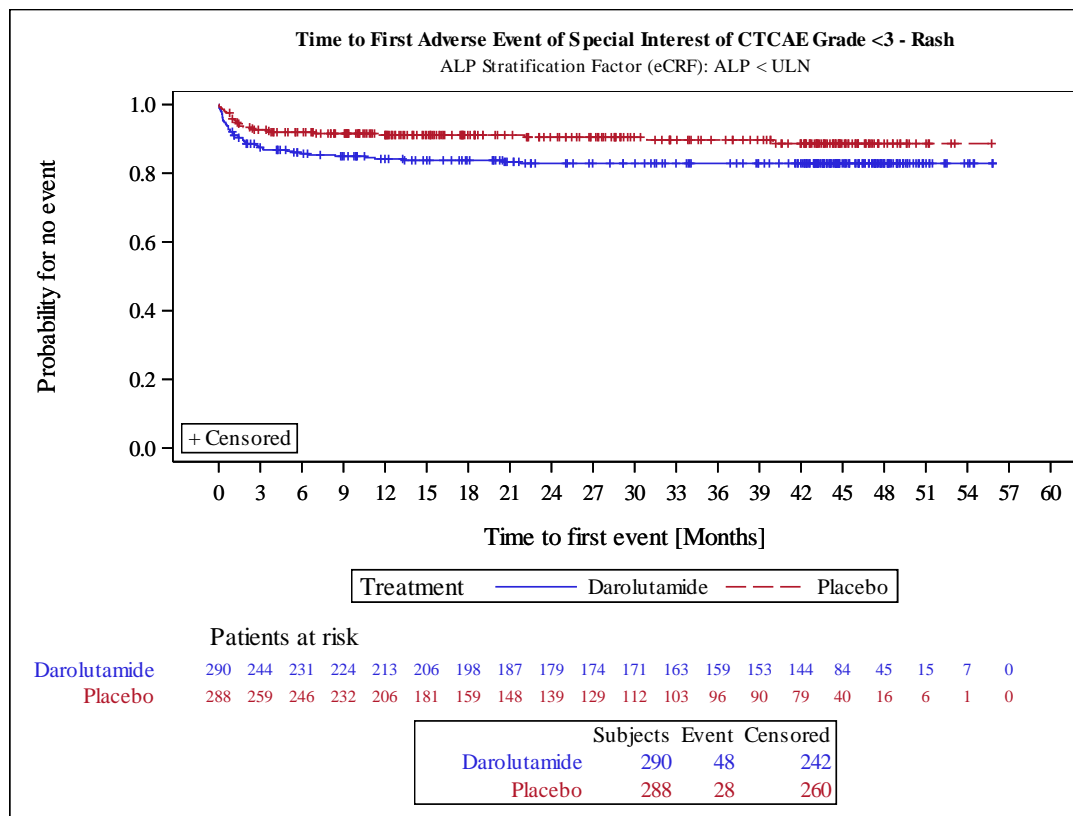


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

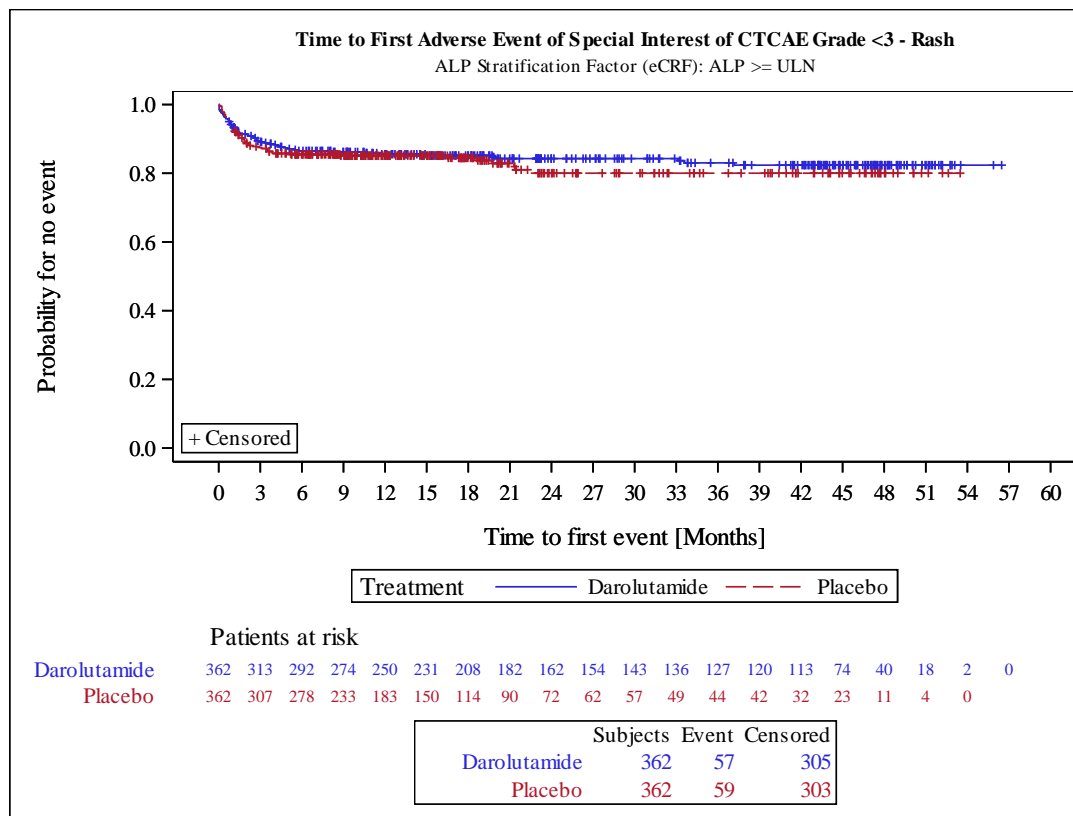


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

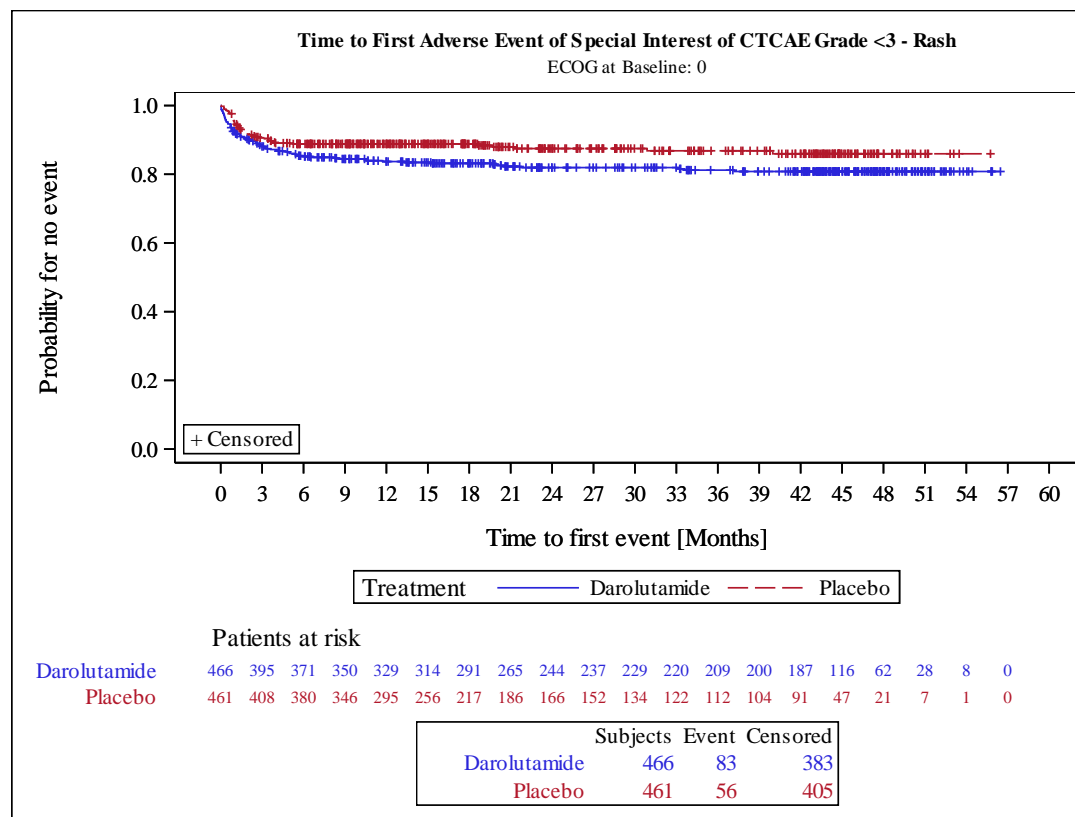


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



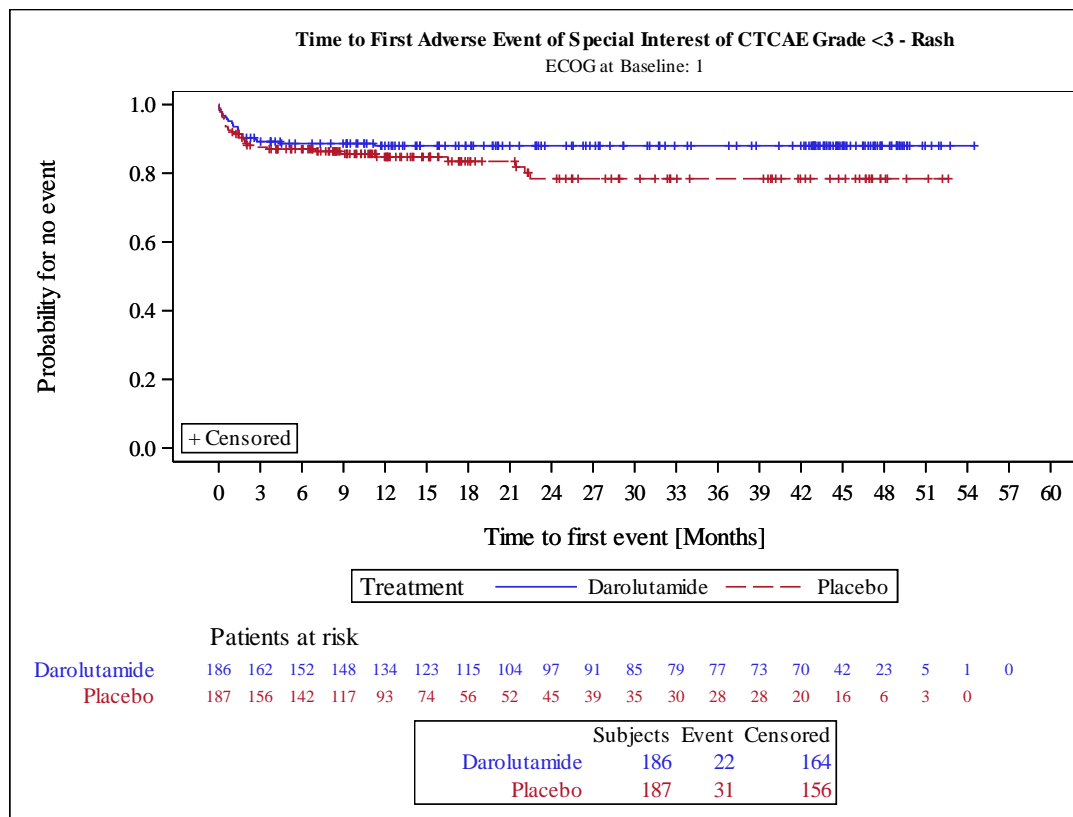
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.7

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	648 ( 99.4)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	3.846	
95% CI	0.430, 34.433	
p-value	0.1945	
Odds Ratio	4.006	
95% CI	0.447, 35.940	
p-value	0.2151	
Relative Risk	3.988	
95% CI	0.447, 35.582	
p-value	0.2155	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.002, 0.011	
p-value	0.1793	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure - Subgroup analysis (safety analysis set)

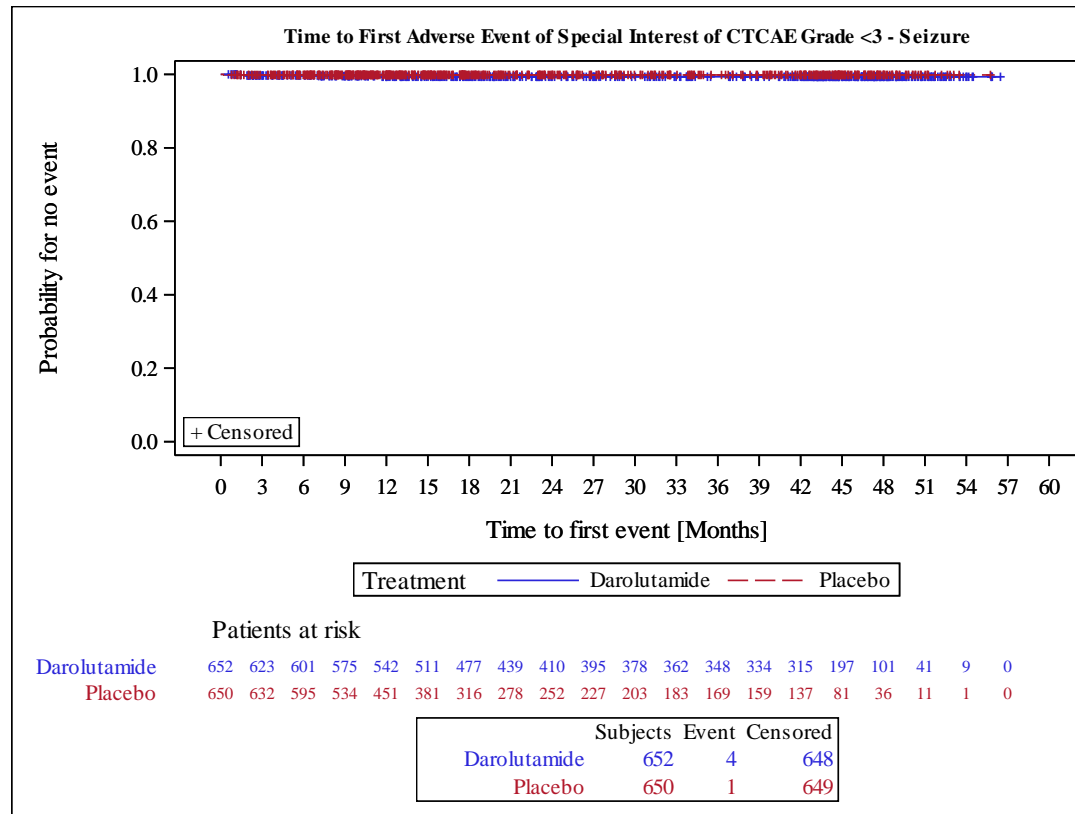
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	1/232 ( 0.4)			
65-74	2/303 ( 0.7)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	2/345 ( 0.6)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	2/336 ( 0.6)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	4/466 ( 0.9)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	3/506 ( 0.6)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	0/562 ( 0.0)			
No	2/ 86 ( 2.3)	1/ 82 ( 1.2)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	3/498 ( 0.6)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			
<b>Concomitant statin use</b>					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	3/183 ( 1.6)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.8

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	72 ( 11.0)	47 ( 7.2)
Number of censored patients, n (%)	580 ( 89.0)	603 ( 92.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.241	
95% CI	0.857, 1.797	
p-value	0.2515	
Odds Ratio	1.593	
95% CI	1.084, 2.340	
p-value	0.0178	
Relative Risk	1.527	
95% CI	1.075, 2.170	
p-value	0.0181	
Risk Difference	0.038	
95% CI	0.007, 0.069	
p-value	0.0167	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.14.8.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

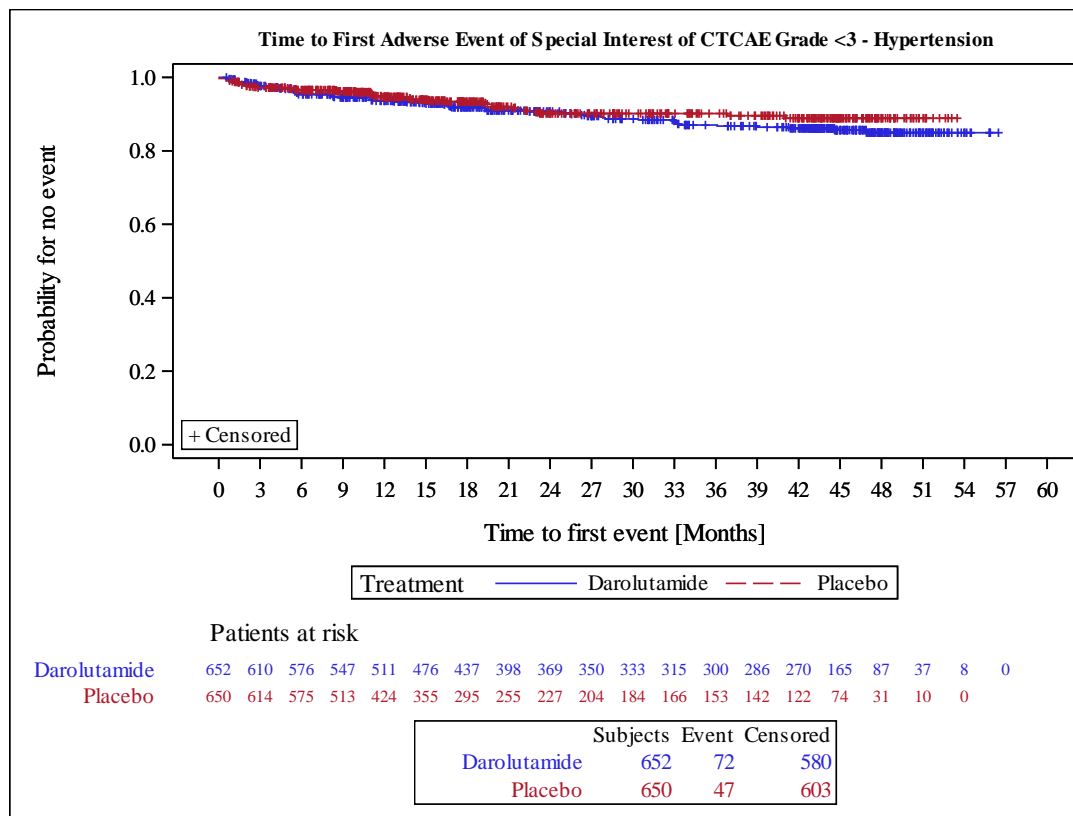
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	4/ 15 ( 26.7)	0.271	( 0.049, 1.489)	0.1078	0.1099
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	61/518 ( 11.8)	35/518 ( 6.8)	1.419	( 0.934, 2.157)	0.0996	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	9/111 ( 8.1)	8/117 ( 6.8)	0.934	( 0.359, 2.431)	0.8898	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	35/290 ( 12.1)	31/288 ( 10.8)	0.953	( 0.586, 1.548)	0.8446	0.0838
ALP >= ULN	37/362 ( 10.2)	16/362 ( 4.4)	1.806	( 0.999, 3.266)	0.0472	
<b>Age (years)</b>						
<65	31/243 ( 12.8)	22/232 ( 9.5)	1.026	( 0.592, 1.780)	0.9261	0.4965
65-74	29/303 ( 9.6)	20/305 ( 6.6)	1.235	( 0.697, 2.190)	0.4688	
>=75	12/106 ( 11.3)	5/113 ( 4.4)	2.117	( 0.739, 6.061)	0.1530	
<b>Race</b>						
White	40/345 ( 11.6)	30/331 ( 9.1)	0.996	( 0.618, 1.605)	0.9876	0.2922
Asian	19/231 ( 8.2)	10/243 ( 4.1)	1.688	( 0.781, 3.649)	0.1780	
Black or African American	7/ 26 ( 26.9)	6/ 28 ( 21.4)	0.755	( 0.247, 2.313)	0.6220	
Other or not reported	6/ 50 ( 12.0)	1/ 48 ( 2.1)	5.632	( 0.677, 46.846)	0.0711	
<b>Geographical region</b>						
North America	19/125 ( 15.2)	21/117 ( 17.9)	0.632	( 0.337, 1.183)	0.1480	0.0444
Asia Pacific	18/230 ( 7.8)	10/242 ( 4.1)	1.593	( 0.732, 3.468)	0.2366	
Rest of the World	35/297 ( 11.8)	16/291 ( 5.5)	1.729	( 0.954, 3.134)	0.0676	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	37/316 ( 11.7)	25/333 ( 7.5)	1.267	( 0.761, 2.110)	0.3621	0.8446
PSA >= median	35/336 ( 10.4)	22/316 ( 7.0)	1.223	( 0.714, 2.094)	0.4619	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	50/466 ( 10.7)	32/461 ( 6.9)	1.302	( 0.833, 2.035)	0.2453	0.6574
1	22/186 ( 11.8)	15/187 ( 8.0)	1.092	( 0.562, 2.120)	0.7956	
<b>Gleason score</b>						
<8	17/122 ( 13.9)	8/118 ( 6.8)	1.790	( 0.771, 4.155)	0.1691	0.4288
>=8	52/506 ( 10.3)	35/512 ( 6.8)	1.192	( 0.774, 1.836)	0.4254	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	60/559 ( 10.7)	38/562 ( 6.8)	1.259	( 0.836, 1.896)	0.2700	0.6639
No	9/ 86 ( 10.5)	7/ 82 ( 8.5)	1.082	( 0.402, 2.914)	0.8750	
<b>High volume disease</b>						
Yes	54/498 ( 10.8)	28/506 ( 5.5)	1.554	( 0.981, 2.461)	0.0582	0.0470
No	18/154 ( 11.7)	19/144 ( 13.2)	0.756	( 0.396, 1.445)	0.3961	
<b>High risk disease</b>						
Yes	46/453 ( 10.2)	27/457 ( 5.9)	1.312	( 0.812, 2.120)	0.2652	0.5008
No	26/199 ( 13.1)	20/193 ( 10.4)	1.111	( 0.619, 1.993)	0.7247	
<b>Concomitant statin use</b>						
Yes	56/469 ( 11.9)	35/480 ( 7.3)	1.345	( 0.879, 2.058)	0.1708	0.5217
No	16/183 ( 8.7)	12/170 ( 7.1)	0.980	( 0.461, 2.080)	0.9573	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

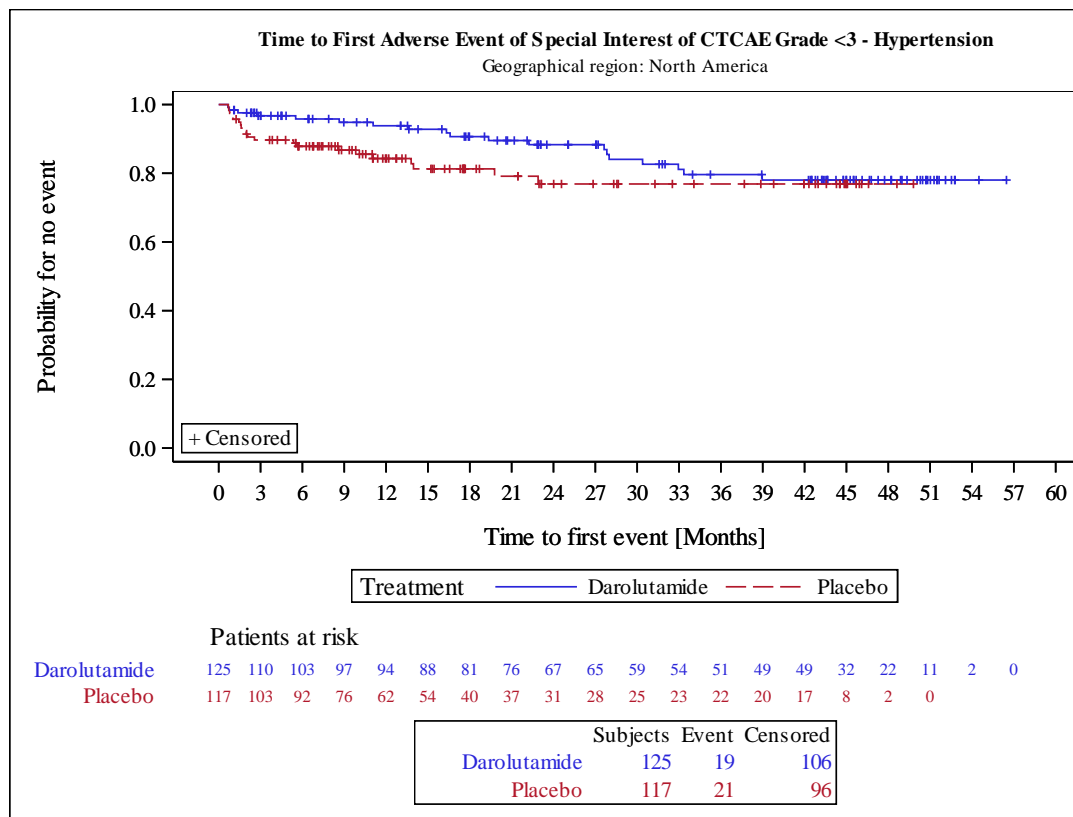


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



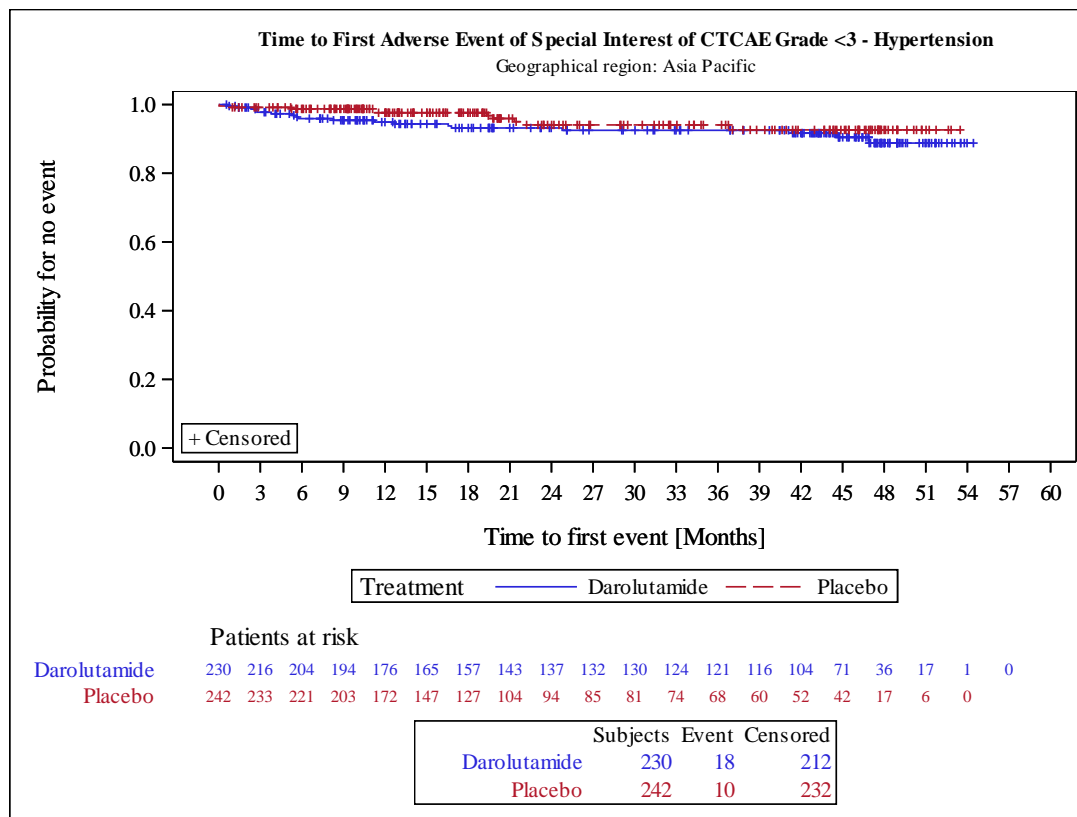
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

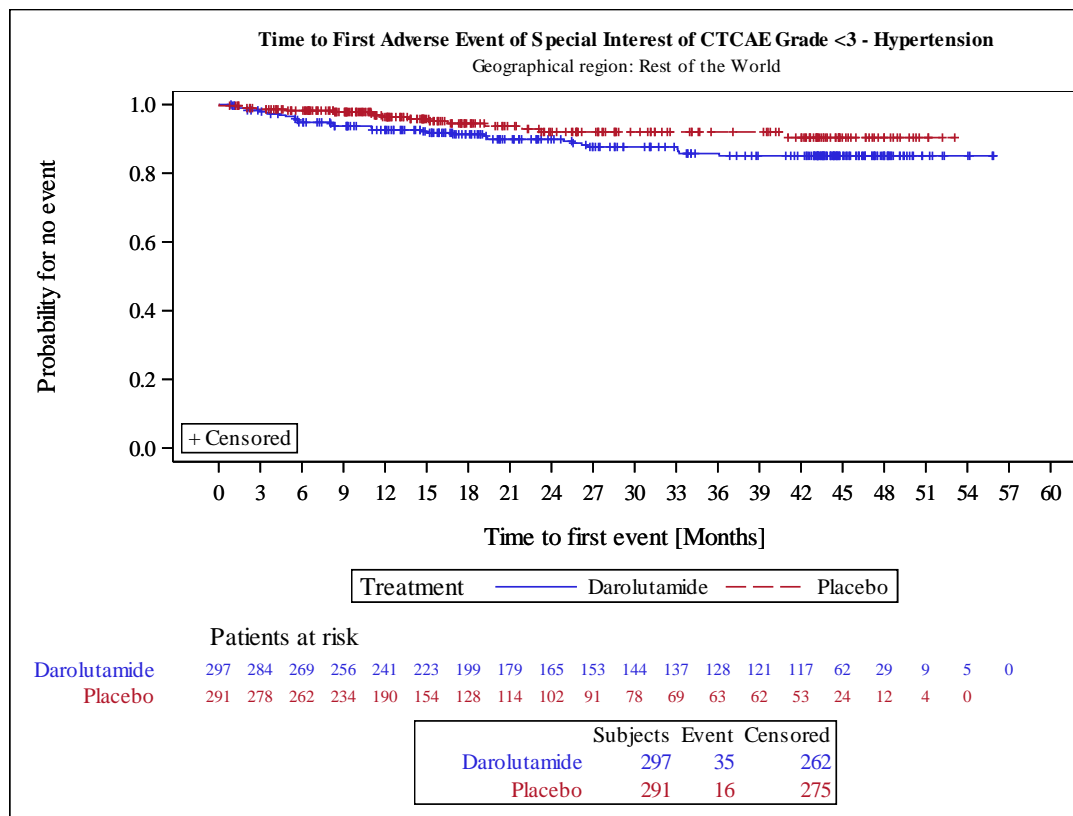


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

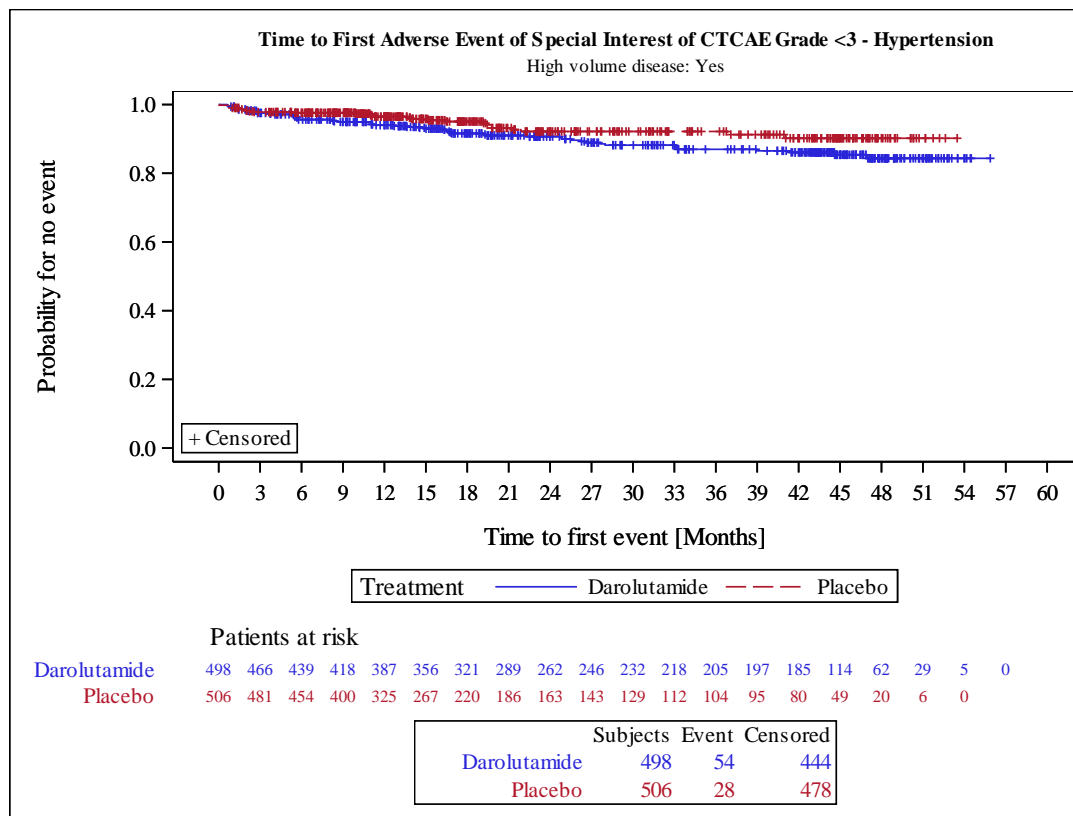


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

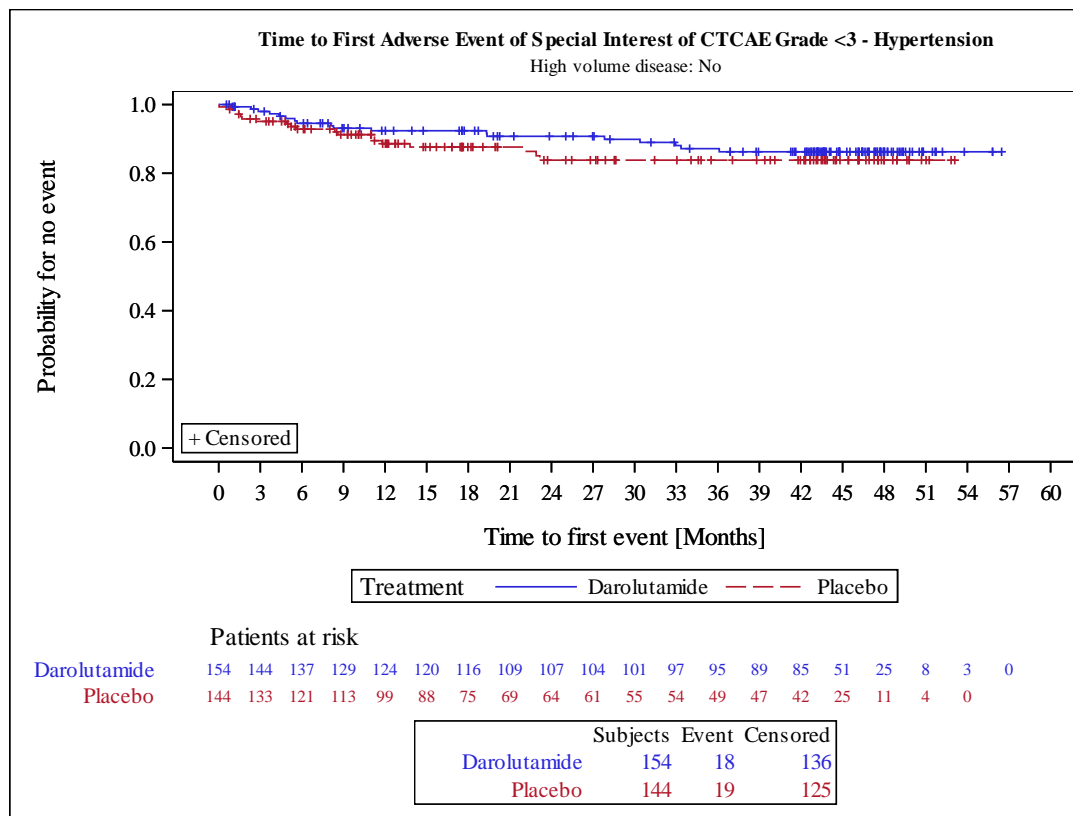


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.9

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	133 ( 20.4)	140 ( 21.5)
Number of censored patients, n (%)	519 ( 79.6)	510 ( 78.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (29.4, NE)	NE (16.0, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.877	
95% CI	0.691, 1.112	
p-value	0.2774	
Odds Ratio	0.934	
95% CI	0.715, 1.219	
p-value	0.6135	
Relative Risk	0.947	
95% CI	0.767, 1.170	
p-value	0.6136	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.056, 0.033	
p-value	0.6135	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.14.9.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

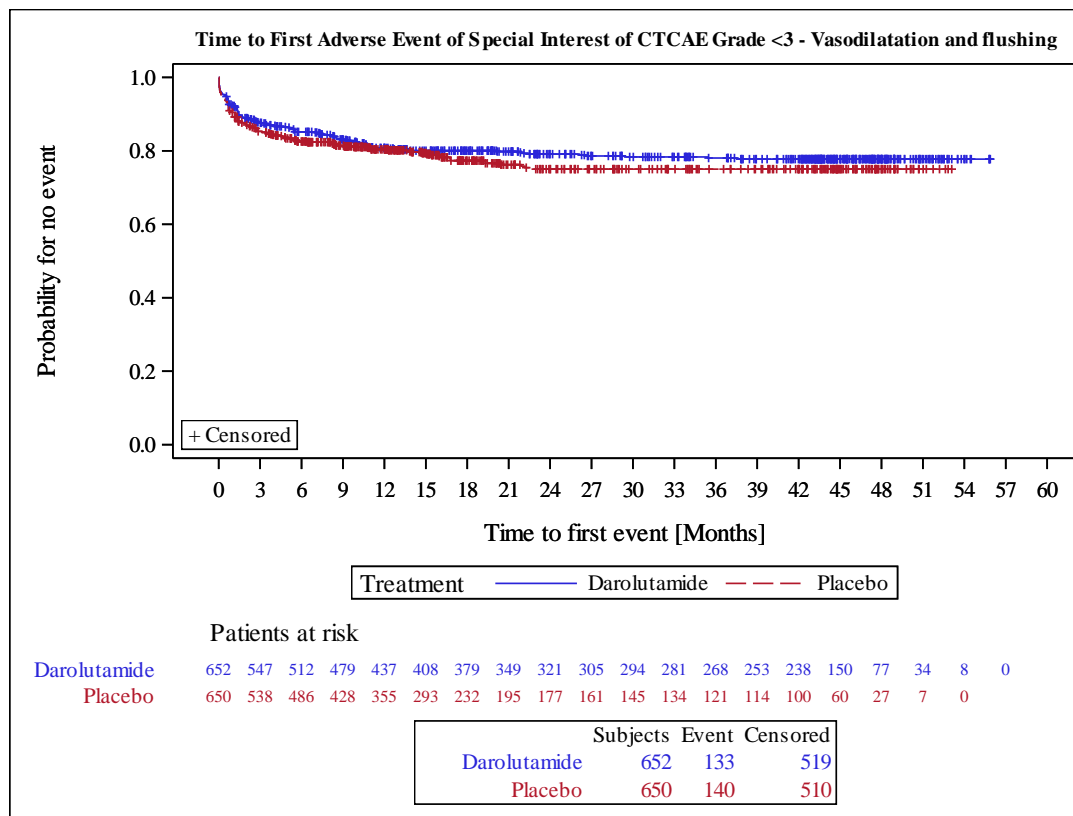
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2215
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	7/ 23 ( 30.4)	5/ 15 ( 33.3)	0.811	( 0.257, 2.560)	0.7192	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	107/518 ( 20.7)	105/518 ( 20.3)	0.972	( 0.742, 1.273)	0.8347	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	19/111 ( 17.1)	30/117 ( 25.6)	0.537	( 0.301, 0.957)	0.0318	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.8488
ALP < ULN	70/290 ( 24.1)	75/288 ( 26.0)	0.856	( 0.618, 1.187)	0.3499	
ALP >= ULN	63/362 ( 17.4)	65/362 ( 18.0)	0.904	( 0.639, 1.280)	0.5705	
Age (years)						0.2351
<65	48/243 ( 19.8)	59/232 ( 25.4)	0.690	( 0.471, 1.013)	0.0557	
65-74	66/303 ( 21.8)	59/305 ( 19.3)	1.079	( 0.759, 1.534)	0.6699	
>=75	19/106 ( 17.9)	22/113 ( 19.5)	0.848	( 0.459, 1.570)	0.5989	
Race						0.2500
White	80/345 ( 23.2)	82/331 ( 24.8)	0.835	( 0.613, 1.138)	0.2512	
Asian	23/231 ( 10.0)	25/243 ( 10.3)	0.938	( 0.532, 1.654)	0.8241	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.437	( 0.184, 1.041)	0.0527	
Other or not reported	22/ 50 ( 44.0)	18/ 48 ( 37.5)	1.185	( 0.635, 2.211)	0.5923	
Geographical region						0.2867
North America	41/125 ( 32.8)	50/117 ( 42.7)	0.647	( 0.427, 0.980)	0.0371	
Asia Pacific	24/230 ( 10.4)	24/242 ( 9.9)	1.035	( 0.587, 1.823)	0.9062	
Rest of the World	68/297 ( 22.9)	66/291 ( 22.7)	0.902	( 0.642, 1.267)	0.5516	
PSA at Baseline						0.0978
PSA < median	66/316 ( 20.9)	85/333 ( 25.5)	0.730	( 0.528, 1.008)	0.0542	
PSA >= median	67/336 ( 19.9)	54/316 ( 17.1)	1.126	( 0.787, 1.613)	0.5134	
ECOG at Baseline						0.2562
0	97/466 ( 20.8)	94/461 ( 20.4)	0.975	( 0.734, 1.296)	0.8621	
1	36/186 ( 19.4)	44/187 ( 23.5)	0.696	( 0.447, 1.085)	0.1075	
Gleason score						0.7828
<8	30/122 ( 24.6)	28/118 ( 23.7)	0.961	( 0.574, 1.610)	0.8804	
>=8	97/506 ( 19.2)	105/512 ( 20.5)	0.874	( 0.663, 1.153)	0.3389	
Metastases at initial diagnosis						0.3799
Yes	114/559 ( 20.4)	117/562 ( 20.8)	0.908	( 0.701, 1.176)	0.4618	
No	17/ 86 ( 19.8)	21/ 82 ( 25.6)	0.698	( 0.368, 1.325)	0.2672	
High volume disease						0.5176
Yes	96/498 ( 19.3)	107/506 ( 21.1)	0.834	( 0.632, 1.099)	0.1964	
No	37/154 ( 24.0)	33/144 ( 22.9)	1.005	( 0.628, 1.608)	0.9824	
High risk disease						0.3822
Yes	83/453 ( 18.3)	95/457 ( 20.8)	0.807	( 0.601, 1.085)	0.1543	
No	50/199 ( 25.1)	45/193 ( 23.3)	1.019	( 0.681, 1.526)	0.9262	
Concomitant statin use						0.1957
Yes	94/469 ( 20.0)	93/480 ( 19.4)	0.961	( 0.721, 1.282)	0.7874	
No	39/183 ( 21.3)	47/170 ( 27.6)	0.699	( 0.457, 1.070)	0.0968	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.2.14.10  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	23 ( 3.5)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	629 ( 96.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.593, 2.205	
p-value	0.6894	
Odds Ratio	1.548	
95% CI	0.800, 2.994	
p-value	0.1943	
Relative Risk	1.529	
95% CI	0.805, 2.903	
p-value	0.1947	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.006, 0.030	
p-value	0.1906	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.4350
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	14/518 ( 2.7)	0.942	( 0.464, 1.910)	0.8679	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	1/117 ( 0.9)	4.175	( 0.486, 35.859)	0.1571	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2118
ALP < ULN	10/290 ( 3.4)	10/288 ( 3.5)	0.836	( 0.347, 2.015)	0.6897	
ALP >= ULN	13/362 ( 3.6)	5/362 ( 1.4)	1.700	( 0.596, 4.846)	0.3158	
Age (years)						0.2623
<65	11/243 ( 4.5)	3/232 ( 1.3)	2.700	( 0.748, 9.743)	0.1144	
65-74	6/303 ( 2.0)	7/305 ( 2.3)	0.665	( 0.221, 1.997)	0.4641	
>=75	6/106 ( 5.7)	5/113 ( 4.4)	0.848	( 0.253, 2.842)	0.7890	
Race						0.9096
White	14/345 ( 4.1)	9/331 ( 2.7)	1.059	( 0.454, 2.467)	0.8944	
Asian	4/231 ( 1.7)	2/243 ( 0.8)	1.582	( 0.286, 8.766)	0.5964	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 50 ( 8.0)	4/ 48 ( 8.3)	0.868	( 0.217, 3.476)	0.8418	
Geographical region						0.5722
North America	9/125 ( 7.2)	8/117 ( 6.8)	0.718	( 0.271, 1.903)	0.5032	
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	2/242 ( 0.8)	1.608	( 0.291, 8.895)	0.5826	
Rest of the World	10/297 ( 3.4)	5/291 ( 1.7)	1.470	( 0.500, 4.324)	0.4814	
PSA at Baseline						0.4554
PSA < median	17/316 ( 5.4)	13/333 ( 3.9)	1.022	( 0.493, 2.116)	0.9542	
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	2/316 ( 0.6)	2.370	( 0.474, 11.855)	0.2791	
ECCOG at Baseline						0.0071
0	20/466 ( 4.3)	7/461 ( 1.5)	2.159	( 0.907, 5.140)	0.0749	
1	3/186 ( 1.6)	8/187 ( 4.3)	0.265	( 0.069, 1.010)	0.0373	
Gleason score						0.8493
<8	4/122 ( 3.3)	3/118 ( 2.5)	1.030	( 0.228, 4.643)	0.9696	
>=8	19/506 ( 3.8)	12/512 ( 2.3)	1.178	( 0.567, 2.445)	0.6600	
Metastases at initial diagnosis						0.8222
Yes	19/559 ( 3.4)	12/562 ( 2.1)	1.186	( 0.572, 2.459)	0.6468	
No	4/ 86 ( 4.7)	3/ 82 ( 3.7)	0.992	( 0.219, 4.495)	0.9922	
High volume disease						0.9512
Yes	17/498 ( 3.4)	11/506 ( 2.2)	1.164	( 0.540, 2.511)	0.6976	
No	6/154 ( 3.9)	4/144 ( 2.8)	1.099	( 0.308, 3.913)	0.8845	
High risk disease						0.4353
Yes	18/453 ( 4.0)	10/457 ( 2.2)	1.322	( 0.605, 2.888)	0.4822	
No	5/199 ( 2.5)	5/193 ( 2.6)	0.763	( 0.219, 2.661)	0.6708	
Concomitant statin use						0.4395
Yes	12/469 ( 2.6)	6/480 ( 1.3)	1.368	( 0.505, 3.705)	0.5359	
No	11/183 ( 6.0)	9/170 ( 5.3)	0.943	( 0.390, 2.282)	0.8975	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

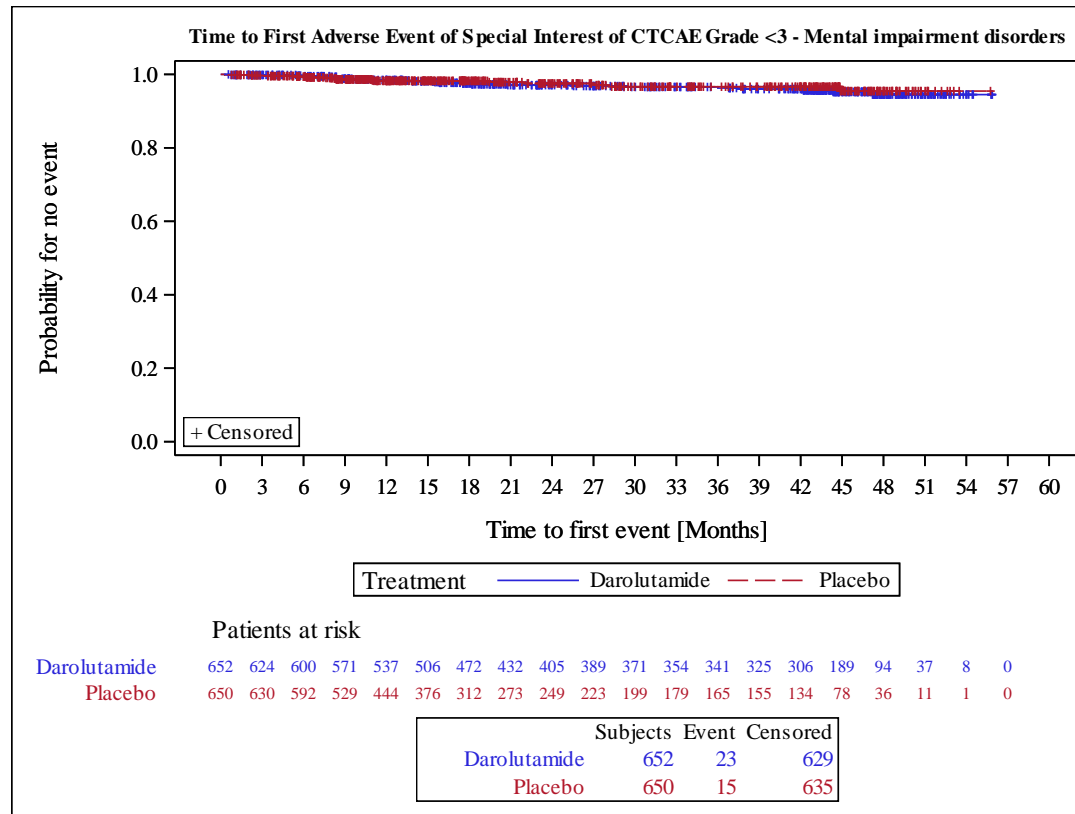
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

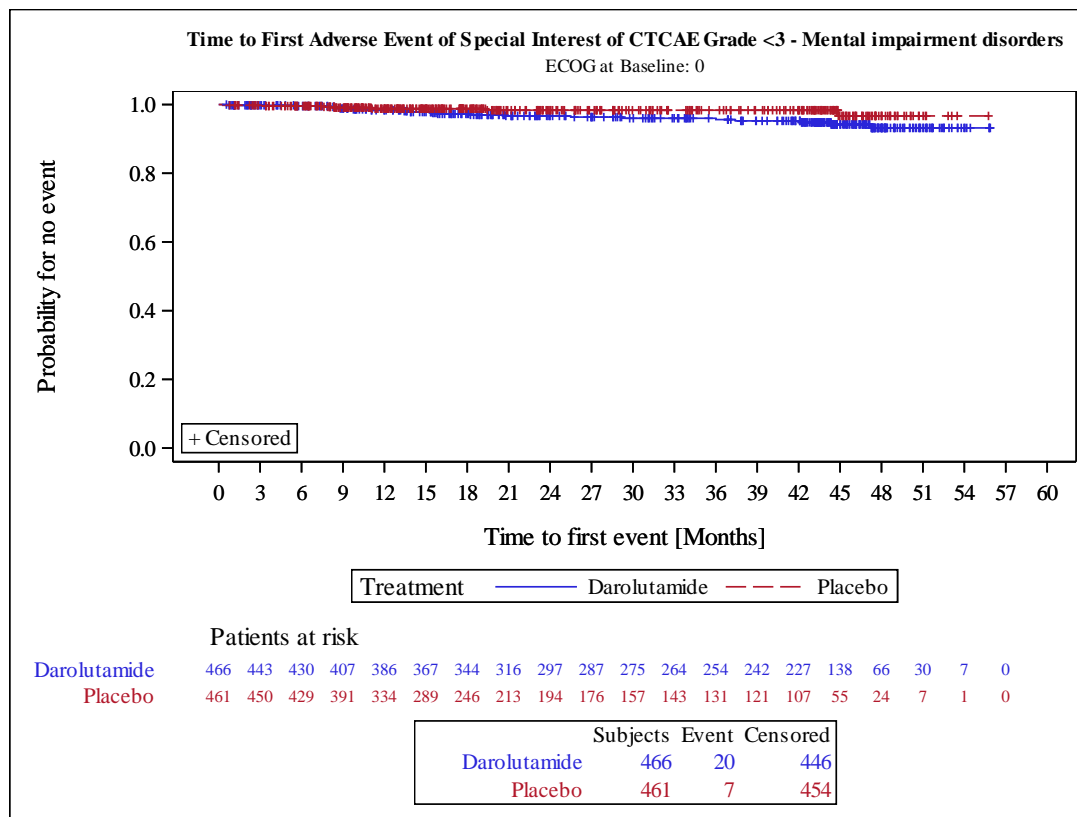


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

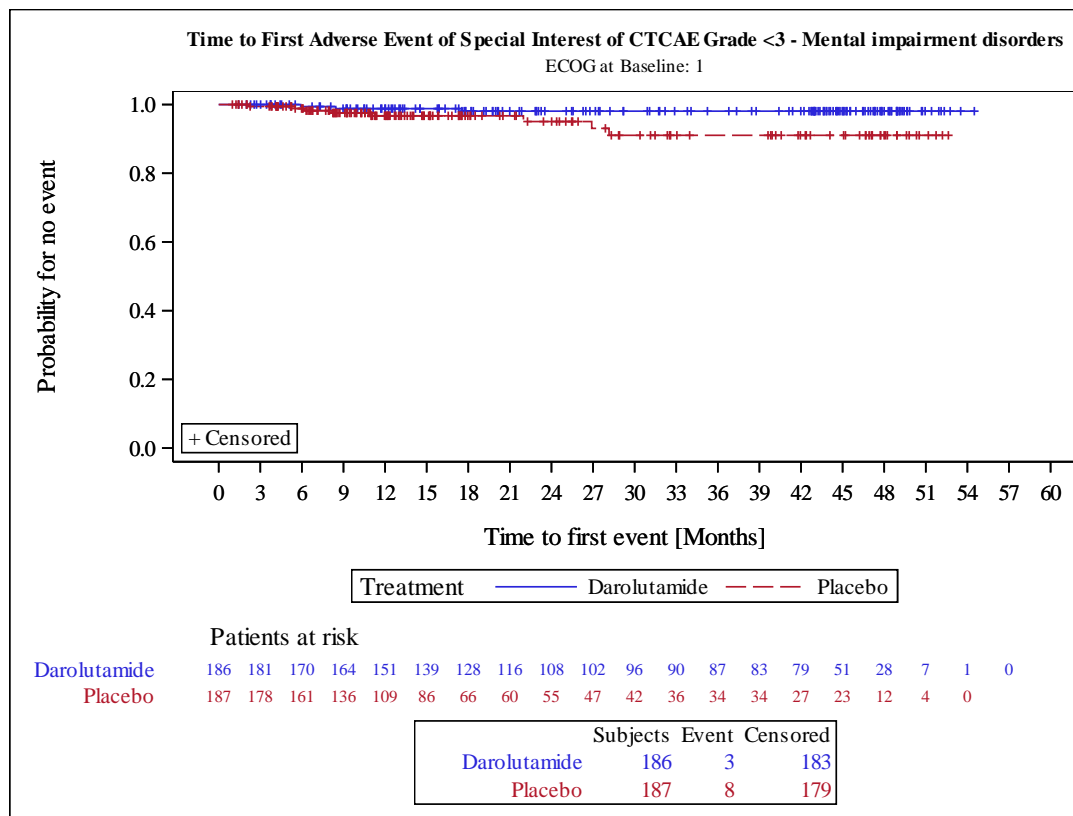


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.11

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Depressed mood disorders (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	24 ( 3.7)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	626 ( 96.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.744	
95% CI	0.412, 1.343	
p-value	0.3242	
Odds Ratio	0.868	
95% CI	0.478, 1.575	
p-value	0.6417	
Relative Risk	0.872	
95% CI	0.491, 1.551	
p-value	0.6418	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.025, 0.015	
p-value	0.6415	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9806
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	21/518 ( 4.1)	0.714	( 0.378, 1.349)	0.2971	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.683	( 0.114, 4.086)	0.6739	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3564
ALP < ULN	13/290 ( 4.5)	18/288 ( 6.3)	0.617	( 0.301, 1.266)	0.1836	
ALP >= ULN	8/362 ( 2.2)	6/362 ( 1.7)	1.159	( 0.400, 3.360)	0.7855	
Age (years)						0.9282
<65	11/243 ( 4.5)	12/232 ( 5.2)	0.706	( 0.309, 1.612)	0.4059	
65-74	8/303 ( 2.6)	12/305 ( 3.9)	0.626	( 0.256, 1.534)	0.3014	
>=75	2/106 ( 1.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9148
White	16/345 ( 4.6)	19/331 ( 5.7)	0.674	( 0.345, 1.317)	0.2453	
Asian	1/231 ( 0.4)	2/243 ( 0.8)	0.502	( 0.045, 5.533)	0.5655	
Black or African American	3/ 26 (11.5)	2/ 28 ( 7.1)	0.903	( 0.125, 6.506)	0.9195	
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	1.000	( 0.063, 15.997)	0.9997	
Geographical region						0.7864
North America	12/125 ( 9.6)	11/117 ( 9.4)	0.846	( 0.370, 1.937)	0.6922	
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	2/242 ( 0.8)	0.502	( 0.046, 5.543)	0.5666	
Rest of the World	8/297 ( 2.7)	11/291 ( 3.8)	0.577	( 0.229, 1.452)	0.2374	
PSA at Baseline						0.8864
PSA < median	13/316 ( 4.1)	16/333 ( 4.8)	0.709	( 0.339, 1.486)	0.3610	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	8/316 ( 2.5)	0.860	( 0.322, 2.295)	0.7624	
ECOG at Baseline						0.4111
0	15/466 ( 3.2)	14/461 ( 3.0)	0.906	( 0.434, 1.890)	0.7930	
1	6/186 ( 3.2)	9/187 ( 4.8)	0.552	( 0.195, 1.564)	0.2570	
Gleason score						0.1776
<8	8/122 ( 6.6)	4/118 ( 3.4)	1.703	( 0.510, 5.687)	0.3809	
>=8	13/506 ( 2.6)	17/512 ( 3.3)	0.665	( 0.321, 1.377)	0.2680	
Metastases at initial diagnosis						0.0906
Yes	13/559 ( 2.3)	21/562 ( 3.7)	0.529	( 0.263, 1.063)	0.0691	
No	7/ 86 ( 8.1)	3/ 82 ( 3.7)	1.956	( 0.503, 7.606)	0.3241	
High volume disease						0.4259
Yes	16/498 ( 3.2)	16/506 ( 3.2)	0.882	( 0.439, 1.772)	0.7243	
No	5/154 ( 3.2)	8/144 ( 5.6)	0.490	( 0.159, 1.513)	0.2059	
High risk disease						0.6461
Yes	9/453 ( 2.0)	12/457 ( 2.6)	0.680	( 0.285, 1.619)	0.3802	
No	12/199 ( 6.0)	12/193 ( 6.2)	0.816	( 0.364, 1.831)	0.6208	
Concomitant statin use						0.0337
Yes	15/469 ( 3.2)	10/480 ( 2.1)	1.275	( 0.567, 2.865)	0.5557	
No	6/183 ( 3.3)	14/170 ( 8.2)	0.349	( 0.134, 0.910)	0.0242	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

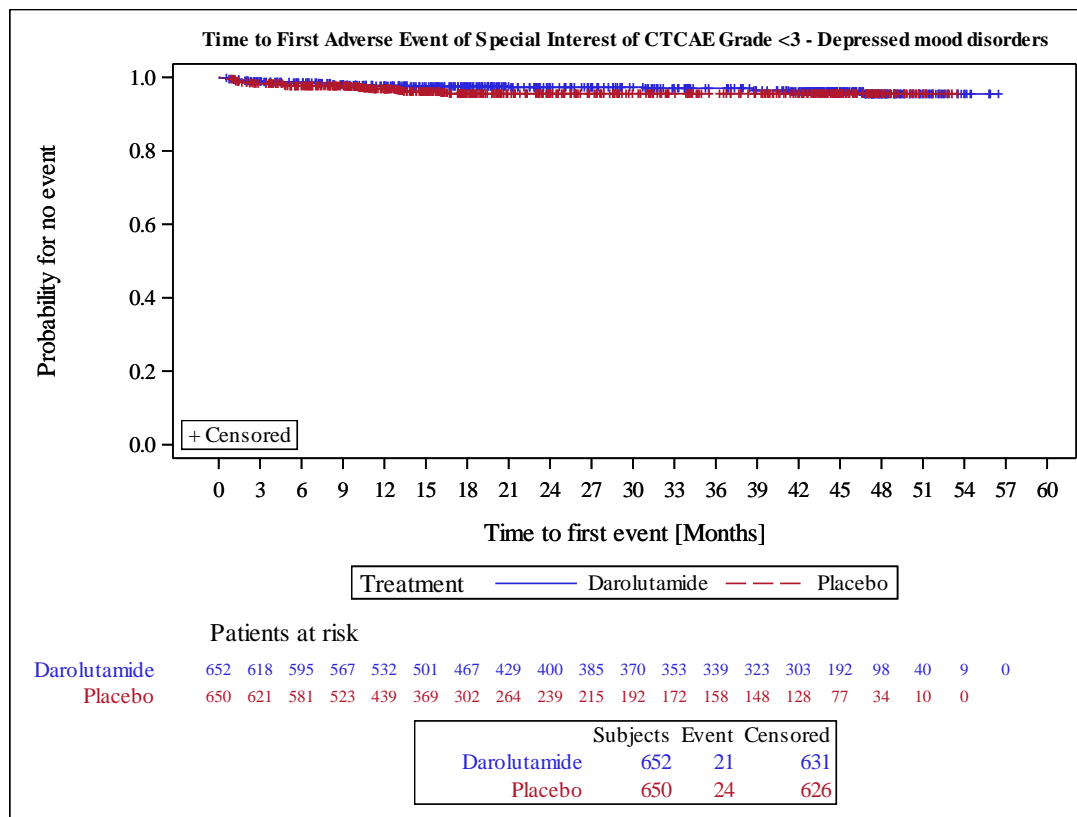
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final

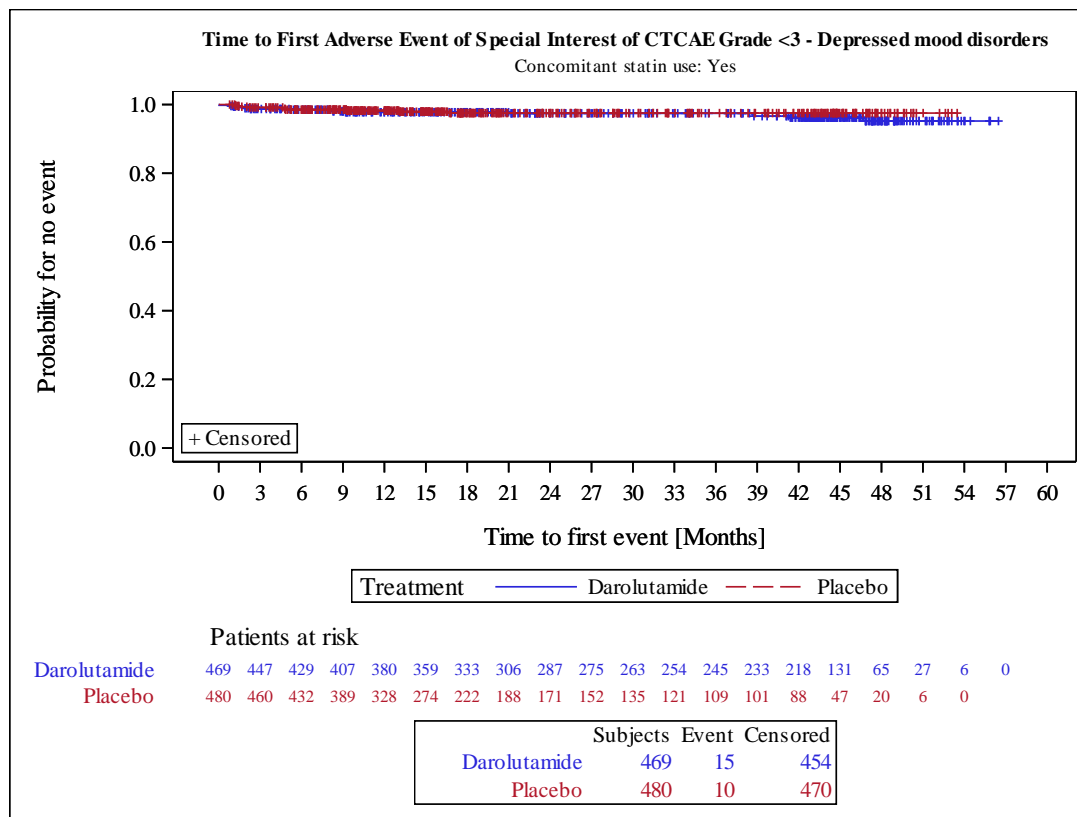


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



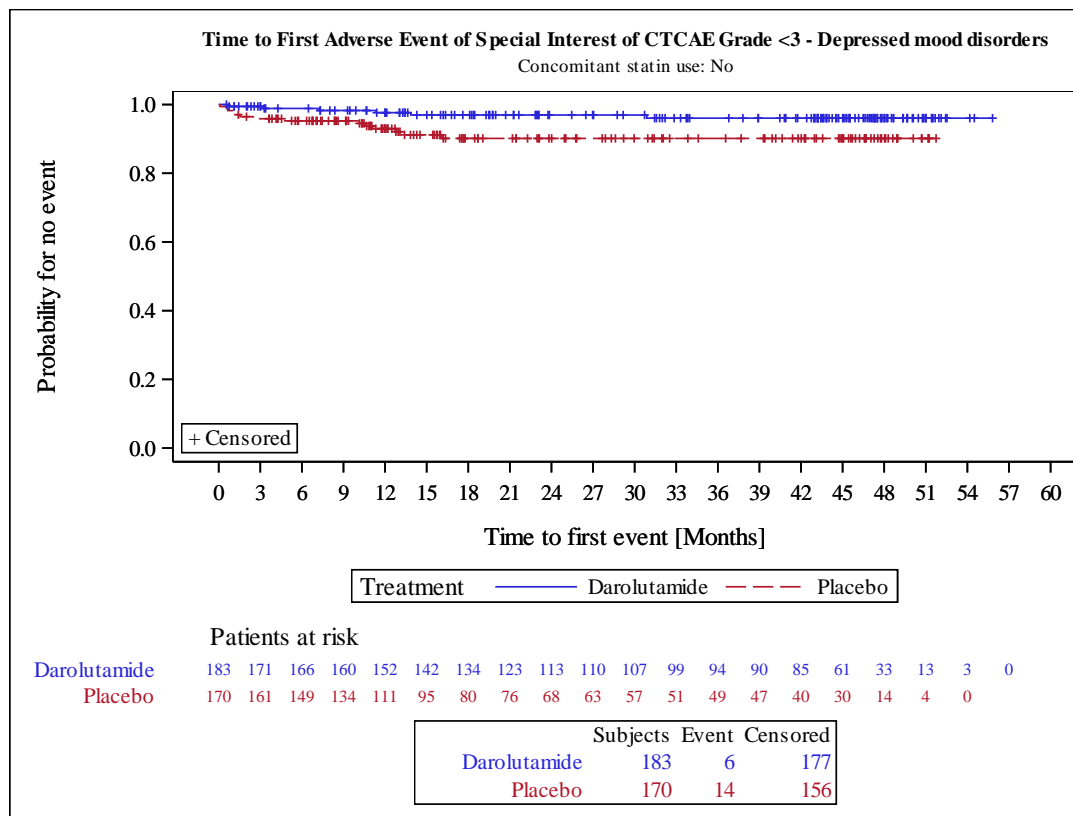
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.12

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.666	
95% CI	0.781, 3.556	
p-value	0.1820	
Odds Ratio	2.130	
95% CI	0.995, 4.559	
p-value	0.0515	
Relative Risk	2.094	
95% CI	0.994, 4.411	
p-value	0.0520	
Risk Difference	0.017	
95% CI	0.000, 0.033	
p-value	0.0460	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

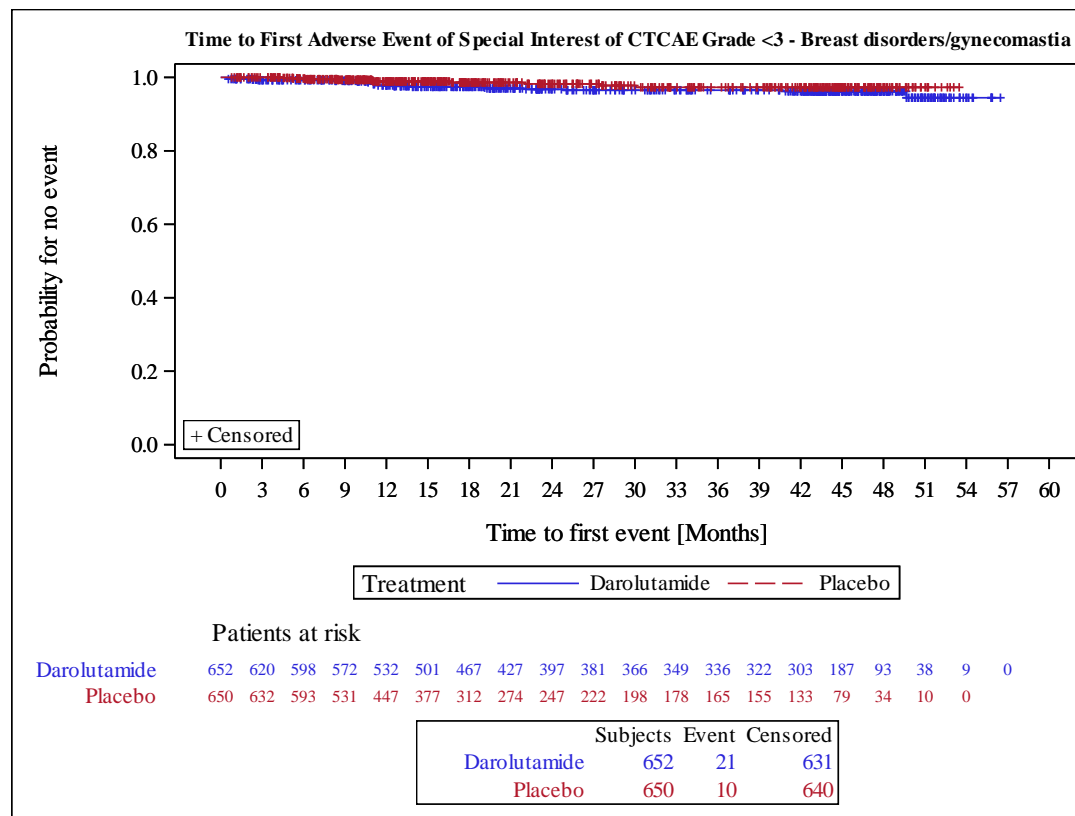
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.8447
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	20/518 ( 3.9)	8/518 ( 1.5)	1.991	( 0.873, 4.545)	0.0952	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.822	( 0.051, 13.365)	0.8900	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1189
ALP < ULN	10/290 ( 3.4)	8/288 ( 2.8)	0.994	( 0.389, 2.542)	0.9899	
ALP >= ULN	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.390	( 0.968, 19.911)	0.0363	
Age (years)						0.5204
<65	9/243 ( 3.7)	7/232 ( 3.0)	0.961	( 0.356, 2.595)	0.9381	
65-74	9/303 ( 3.0)	3/305 ( 1.0)	2.410	( 0.649, 8.951)	0.1752	
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9979
White	16/345 ( 4.6)	6/331 ( 1.8)	2.094	( 0.816, 5.375)	0.1162	
Asian	2/231 ( 0.9)	1/243 ( 0.4)	1.296	( 0.114, 14.692)	0.8336	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	2/ 28 ( 7.1)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	3/ 50 ( 6.0)	1/ 48 ( 2.1)	2.439	( 0.254, 23.450)	0.4251	
Geographical region						0.8640
North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	2.684	( 0.295, 24.424)	0.3625	
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	1/242 ( 0.4)	1.327	( 0.117, 14.997)	0.8187	
Rest of the World	15/297 ( 5.1)	8/291 ( 2.7)	1.508	( 0.637, 3.567)	0.3468	
PSA at Baseline						0.4036
PSA < median	13/316 ( 4.1)	5/333 ( 1.5)	2.296	( 0.815, 6.463)	0.1056	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	5/316 ( 1.6)	1.118	( 0.362, 3.455)	0.8466	
ECOG at Baseline						0.9399
0	14/466 ( 3.0)	7/461 ( 1.5)	1.673	( 0.671, 4.172)	0.2645	
1	7/186 ( 3.8)	3/187 ( 1.6)	1.529	( 0.391, 5.974)	0.5384	
Gleason score						0.8422
<8	7/122 ( 5.7)	3/118 ( 2.5)	1.890	( 0.488, 7.316)	0.3485	
>=8	12/506 ( 2.4)	6/512 ( 1.2)	1.521	( 0.565, 4.095)	0.4032	
Metastases at initial diagnosis						0.9871
Yes	19/559 ( 3.4)	10/562 ( 1.8)	1.521	( 0.703, 3.290)	0.2834	
No	2/ 86 ( 2.3)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.9372
Yes	15/498 ( 3.0)	7/506 ( 1.4)	1.657	( 0.670, 4.099)	0.2696	
No	6/154 ( 3.9)	3/144 ( 2.1)	1.656	( 0.413, 6.639)	0.4716	
High risk disease						0.8598
Yes	10/453 ( 2.2)	5/457 ( 1.1)	1.494	( 0.504, 4.431)	0.4663	
No	11/199 ( 5.5)	5/193 ( 2.6)	1.844	( 0.640, 5.317)	0.2497	
Concomitant statin use						0.9874
Yes	13/469 ( 2.8)	10/480 ( 2.1)	1.038	( 0.451, 2.390)	0.9293	
No	8/183 ( 4.4)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.13

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	58 ( 8.9)	65 ( 10.0)
Number of censored patients, n (%)	594 ( 91.1)	585 ( 90.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.729	
95% CI	0.510, 1.042	
p-value	0.0813	
Odds Ratio	0.879	
95% CI	0.606, 1.275	
p-value	0.4960	
Relative Risk	0.890	
95% CI	0.635, 1.246	
p-value	0.4961	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.043, 0.021	
p-value	0.4957	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.2.14.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

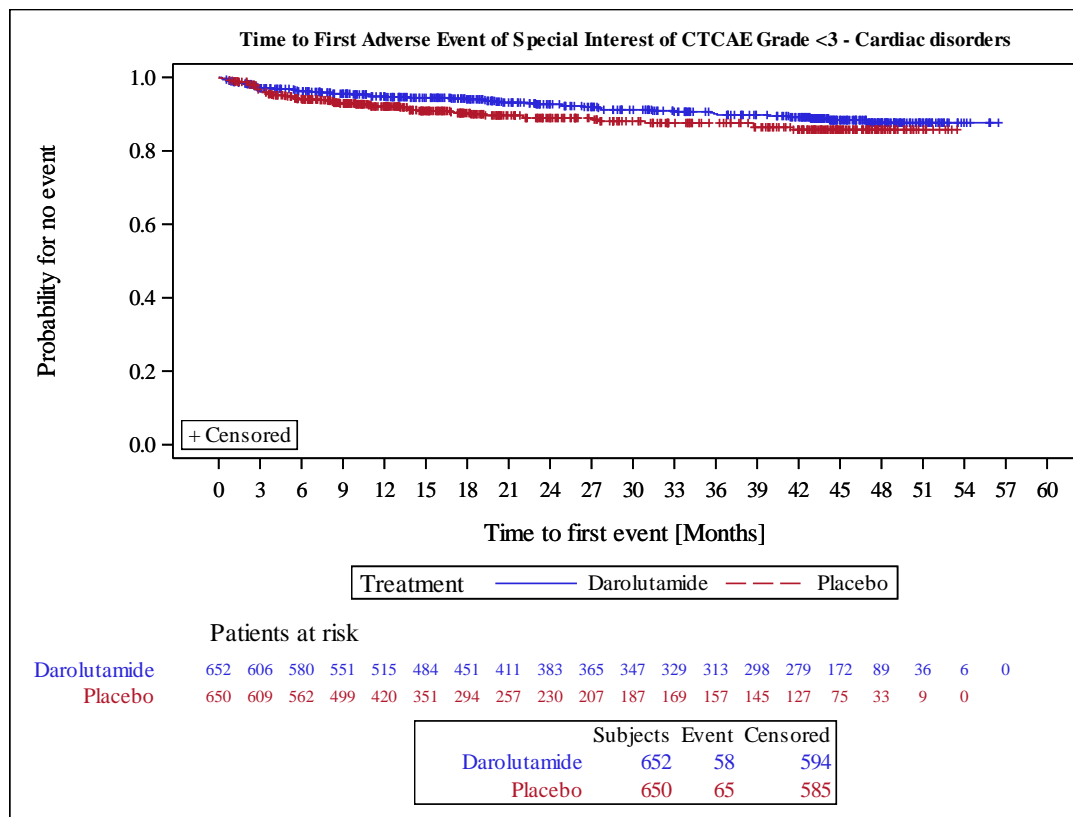
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.3315
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.482	( 0.277, 22.226)	0.4005	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	47/518 ( 9.1)	51/518 ( 9.8)	0.745	( 0.499, 1.112)	0.1486	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	13/117 ( 11.1)	0.472	( 0.187, 1.187)	0.1024	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2308
ALP < ULN	32/290 ( 11.0)	30/288 ( 10.4)	0.920	( 0.557, 1.517)	0.7430	
ALP >= ULN	26/362 ( 7.2)	35/362 ( 9.7)	0.566	( 0.338, 0.947)	0.0283	
Age (years)						0.4496
<65	16/243 ( 6.6)	20/232 ( 8.6)	0.603	( 0.311, 1.171)	0.1312	
65-74	34/303 ( 11.2)	32/305 ( 10.5)	0.890	( 0.547, 1.448)	0.6399	
>=75	8/106 ( 7.5)	13/113 ( 11.5)	0.565	( 0.232, 1.374)	0.2018	
Race						0.4385
White	28/345 ( 8.1)	39/331 ( 11.8)	0.566	( 0.347, 0.924)	0.0212	
Asian	21/231 ( 9.1)	19/243 ( 7.8)	0.983	( 0.526, 1.835)	0.9567	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	3/ 28 ( 10.7)	0.533	( 0.101, 2.807)	0.4514	
Other or not reported	6/ 50 ( 12.0)	4/ 48 ( 8.3)	1.109	( 0.302, 4.064)	0.8764	
Geographical region						0.4028
North America	10/125 ( 8.0)	15/117 ( 12.8)	0.517	( 0.230, 1.163)	0.1048	
Asia Pacific	21/230 ( 9.1)	19/242 ( 7.9)	0.991	( 0.531, 1.849)	0.9766	
Rest of the World	27/297 ( 9.1)	31/291 ( 10.7)	0.679	( 0.403, 1.142)	0.1423	
PSA at Baseline						0.5479
PSA < median	31/316 ( 9.8)	34/333 ( 10.2)	0.818	( 0.501, 1.335)	0.4217	
PSA >= median	27/336 ( 8.0)	31/316 ( 9.8)	0.645	( 0.383, 1.088)	0.0975	
ECOG at Baseline						0.8586
0	43/466 ( 9.2)	48/461 ( 10.4)	0.730	( 0.482, 1.105)	0.1350	
1	15/186 ( 8.1)	17/187 ( 9.1)	0.721	( 0.358, 1.453)	0.3586	
Gleason score						0.4530
<8	17/122 ( 13.9)	14/118 ( 11.9)	0.979	( 0.481, 1.993)	0.9530	
>=8	41/506 ( 8.1)	48/512 ( 9.4)	0.709	( 0.466, 1.080)	0.1072	
Metastases at initial diagnosis						0.4377
Yes	50/559 ( 8.9)	52/562 ( 9.3)	0.799	( 0.540, 1.182)	0.2598	
No	8/ 86 ( 9.3)	11/ 82 ( 13.4)	0.545	( 0.218, 1.364)	0.1884	
High volume disease						0.7892
Yes	46/498 ( 9.2)	51/506 ( 10.1)	0.743	( 0.496, 1.110)	0.1456	
No	12/154 ( 7.8)	14/144 ( 9.7)	0.678	( 0.312, 1.473)	0.3237	
High risk disease						0.9083
Yes	35/453 ( 7.7)	39/457 ( 8.5)	0.737	( 0.465, 1.169)	0.1930	
No	23/199 ( 11.6)	26/193 ( 13.5)	0.716	( 0.407, 1.259)	0.2433	
Concomitant statin use						0.3845
Yes	40/469 ( 8.5)	41/480 ( 8.5)	0.793	( 0.511, 1.231)	0.3008	
No	18/183 ( 9.8)	24/170 ( 14.1)	0.608	( 0.329, 1.126)	0.1099	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.14

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Cerebral ischaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	7 ( 1.1)	5 ( 0.8)
Number of censored patients, n (%)	645 ( 98.9)	645 ( 99.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.050	
95% CI	0.329, 3.347	
p-value	0.9341	
Odds Ratio	1.400	
95% CI	0.442, 4.434	
p-value	0.5673	
Relative Risk	1.396	
95% CI	0.445, 4.375	
p-value	0.5674	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.007, 0.013	
p-value	0.5654	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	3/518 ( 0.6)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	1/117 ( 0.9)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	2/288 ( 0.7)			
ALP >= ULN	5/362 ( 1.4)	3/362 ( 0.8)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	3/232 ( 1.3)			
65-74	7/303 ( 2.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	3/331 ( 0.9)			
Asian	6/231 ( 2.6)	2/243 ( 0.8)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)			
Asia Pacific	6/230 ( 2.6)	2/242 ( 0.8)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	2/291 ( 0.7)			
PSA at Baseline					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	5/336 ( 1.5)	4/316 ( 1.3)			
ECOG at Baseline					
0	5/466 ( 1.1)	4/461 ( 0.9)			
1	2/186 ( 1.1)	1/187 ( 0.5)			
Gleason score					
<8	1/122 ( 0.8)	2/118 ( 1.7)			
>=8	5/506 ( 1.0)	3/512 ( 0.6)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	6/559 ( 1.1)	5/562 ( 0.9)	0.877	( 0.264, 2.913)	0.8300
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
High volume disease					
Yes	6/498 ( 1.2)	3/506 ( 0.6)			
No	1/154 ( 0.6)	2/144 ( 1.4)			
High risk disease					
Yes	6/453 ( 1.3)	3/457 ( 0.7)			
No	1/199 ( 0.5)	2/193 ( 1.0)			
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)			
No	6/183 ( 3.3)	3/170 ( 1.8)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

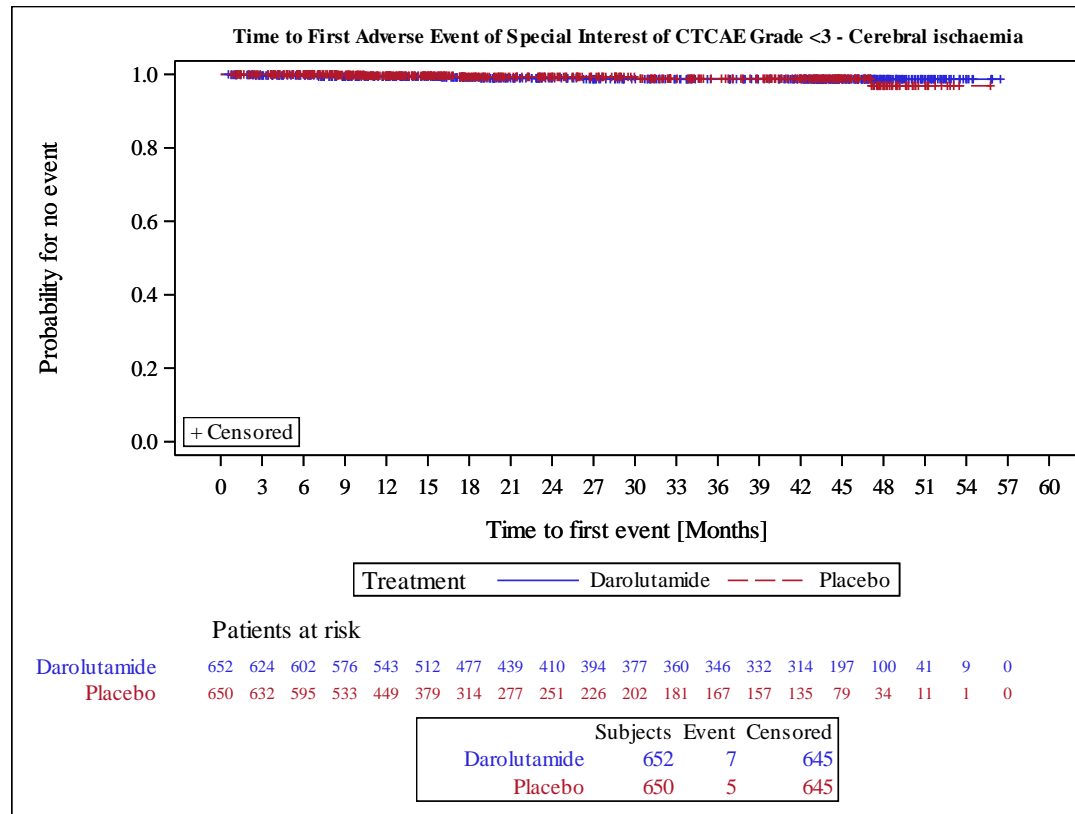
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.15

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Cerebral and intracranial hemorrhage (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.2.14.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)				
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)				
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	1/288 ( 0.3)				
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)				
<b>Age (years)</b>						
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)				
65-74	0/303 ( 0.0)	1/305 ( 0.3)				
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)				
<b>Race</b>						
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)				
Asian	0/231 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)				
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)				
Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)				
<b>Geographical region</b>						
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)				
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	1/291 ( 0.3)				
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	0/316 ( 0.0)	1/333 ( 0.3)				
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)				
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)				
1	0/186 ( 0.0)	1/187 ( 0.5)				
<b>Gleason score</b>						
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)				
>=8	0/506 ( 0.0)	1/512 ( 0.2)				
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	0/559 ( 0.0)	1/562 ( 0.2)				
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)				
<b>High volume disease</b>						
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)				
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)				
<b>High risk disease</b>						
Yes	0/453 ( 0.0)	1/457 ( 0.2)				
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)				
<b>Concomitant statin use</b>						
Yes	0/469 ( 0.0)	1/480 ( 0.2)				
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

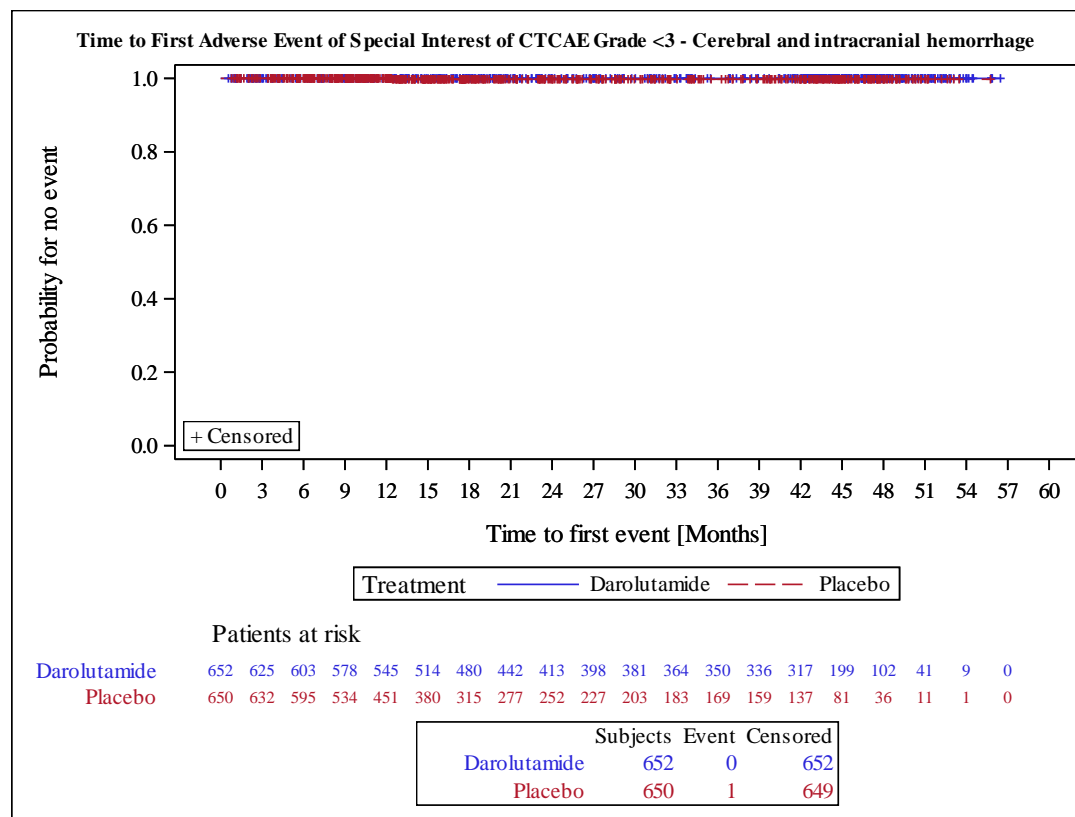
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	270 ( 41.4)	266 ( 40.9)
	Number of censored subjects, n (%)	382 ( 58.6)	384 ( 59.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	2.3 ( 1.9, 2.8)	2.3 ( 1.8, 2.8)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (45.1, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.967	
	95% CI	0.816, 1.146	
	p-value	0.6983	
	Odds Ratio	1.020	
	95% CI	0.818, 1.272	
	p-value	0.8580	
	Relative Risk	1.012	
95% CI	0.889, 1.152		
p-value	0.8580		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.049, 0.058		
p-value	0.8580		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm &gt;= 10% or both incidence &gt;=1% and &gt;=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	181 ( 27.8)	163 ( 25.1)
	Number of censored subjects, n (%)	471 ( 72.2)	487 ( 74.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	16.6 ( 4.8, 30.5)	20.3 ( 9.0, 45.1)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.063	
	95% CI	0.859, 1.314	
	p-value	0.5740	
	Odds Ratio	1.148	
	95% CI	0.897, 1.469	
	p-value	0.2723	
Relative Risk	1.107		
95% CI	0.923, 1.328		
p-value	0.2726		
Risk Difference	0.027		
95% CI	-0.021, 0.075		
p-value	0.2719		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	48 ( 7.4)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	602 ( 92.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.705, 1.552	
	p-value	0.8239	
	Odds Ratio	1.064	
	95% CI	0.706, 1.604	
	p-value	0.7659	
	Relative Risk	1.059	
	95% CI	0.725, 1.547	
	p-value	0.7659	
	Risk Difference	0.004	
	95% CI	-0.024, 0.033	
	p-value	0.7659	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 4.0)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	626 ( 96.0)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.922	
	95% CI	0.540, 1.572	
	p-value	0.7641	
	Odds Ratio	0.923	
	95% CI	0.535, 1.592	
	p-value	0.7722	
Relative Risk	0.926		
95% CI	0.549, 1.561		
p-value	0.7722		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.025, 0.018		
p-value	0.7722		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	68 ( 10.4)	76 ( 11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	584 ( 89.6)	574 ( 88.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.866	
	95% CI	0.624, 1.201	
	p-value	0.3872	
	Odds Ratio	0.879	
	95% CI	0.622, 1.244	
	p-value	0.4678	
	Relative Risk	0.892	
	95% CI	0.655, 1.214	
	p-value	0.4679	
	Risk Difference	-0.013	
	95% CI	-0.047, 0.021	
	p-value	0.4675	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	83 ( 12.7)	90 ( 13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	569 ( 87.3)	560 ( 86.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.752	
	95% CI	0.557, 1.016	
	p-value	0.0628	
	Odds Ratio	0.908	
	95% CI	0.659, 1.250	
	p-value	0.5531	
	Relative Risk	0.919	
95% CI	0.696, 1.214		
p-value	0.5532		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.048, 0.026		
p-value	0.5530		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Palpitations		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	11 ( 1.7)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	639 ( 98.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.421	
95% CI	0.146, 1.217	
p-value	0.0996	
Odds Ratio	0.449	
95% CI	0.155, 1.299	
p-value	0.1397	
Relative Risk	0.453	
95% CI	0.158, 1.297	
p-value	0.1401	
Risk Difference	-0.009	
95% CI	-0.021, 0.003	
p-value	0.1295	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Sinus tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.916	
	95% CI	0.380, 2.210	
	p-value	0.8456	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.412, 2.411	
	p-value	0.9945	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.418, 2.379		
p-value	0.9945		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.013, 0.013		
p-value	0.9945		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)	
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	
	Hazard Ratio	0.755
	95% CI	0.303, 1.880
	p-value	0.5450
	Odds Ratio	0.896
	95% CI	0.362, 2.219
	p-value	0.8121
	Relative Risk	0.897
	95% CI	0.367, 2.194
	p-value	0.8121
	Risk Difference	-0.002
	95% CI	-0.015, 0.011
	p-value	0.8120

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.841	
	95% CI	0.502, 1.408	
	p-value	0.5089	
	Odds Ratio	1.033	
	95% CI	0.613, 1.741	
	p-value	0.9036	
	Relative Risk	1.031	
	95% CI	0.626, 1.698	
p-value	0.9036		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.021, 0.024		
p-value	0.9036		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders - PT:Tinnitus	Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	12 ( 1.8)
	Time to Event (Month)	647 ( 99.2)
	25%-ile (95%-CI)	638 ( 98.2)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	NE ( NE, NE)
	Hazard Ratio	NE ( NE, NE)
	95% CI	0.366
	p-value	0.128, 1.045
	Odds Ratio	0.0505
	95% CI	0.411
	p-value	0.144, 1.173
	Relative Risk	0.0965
	95% CI	0.415
	p-value	0.147, 1.172
	Risk Difference	0.0970
	95% CI	-0.011
	p-value	-0.023, 0.002
		0.0861

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders - PT:Vertigo	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.228	
	95% CI	0.472, 3.198	
	p-value	0.6729	
	Odds Ratio	1.576	
	95% CI	0.607, 4.092	
	p-value	0.3498	
	Relative Risk	1.567	
95% CI	0.611, 4.016		
p-value	0.3500		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.007, 0.019		
p-value	0.3454		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	100 ( 15.3)	96 ( 14.8)
	Number of censored subjects, n (%)	552 ( 84.7)	554 ( 85.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (47.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.963	
	95% CI	0.727, 1.277	
	p-value	0.7955	
	Odds Ratio	1.045	
	95% CI	0.772, 1.417	
	p-value	0.7744	
	Relative Risk	1.038	
95% CI	0.802, 1.344		
p-value	0.7744		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.033, 0.045		
p-value	0.7744		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Cataract	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.419	
	95% CI	0.958, 6.112	
	p-value	0.0538	
	Odds Ratio	3.047	
	95% CI	1.202, 7.727	
	p-value	0.0189	
	Relative Risk	2.991	
95% CI	1.195, 7.486		
p-value	0.0193		
Risk Difference	0.018		
95% CI	0.004, 0.033		
p-value	0.0134		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Dry eye		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 2.9)	13 ( 2.0)
Number of censored subjects, n (%)	633 ( 97.1)	637 ( 98.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.396	
95% CI	0.688, 2.832	
p-value	0.3536	
Odds Ratio	1.471	
95% CI	0.720, 3.003	
p-value	0.2896	
Relative Risk	1.457	
95% CI	0.726, 2.926	
p-value	0.2899	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.008, 0.026	
p-value	0.2865	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Lacrimation increased	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 5.5)	42 ( 6.5)
	Number of censored subjects, n (%)	616 ( 94.5)	608 ( 93.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.845	
	95% CI	0.541, 1.320	
	p-value	0.4581	
	Odds Ratio	0.846	
	95% CI	0.535, 1.339	
	p-value	0.4752	
	Relative Risk	0.855	
95% CI	0.555, 1.316		
p-value	0.4754		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.035, 0.016		
p-value	0.4748		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	405 ( 62.1)	411 ( 63.2)
	Number of censored subjects, n (%)	247 ( 37.9)	239 ( 36.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.6 ( 0.5, 0.7)	0.7 ( 0.6, 0.8)
	Median (95%-CI)	3.4 ( 2.6, 5.3)	2.7 ( 1.9, 4.1)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.4, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.942	
	95% CI	0.821, 1.081	
	p-value	0.3931	
	Odds Ratio	0.953	
	95% CI	0.762, 1.194	
	p-value	0.6777	
	Relative Risk	0.982	
95% CI	0.903, 1.068		
p-value	0.6777		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.064, 0.041		
p-value	0.6777		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal distension	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.212	
	95% CI	0.530, 2.773	
	p-value	0.6488	
	Odds Ratio	1.302	
	95% CI	0.567, 2.991	
	p-value	0.5339	
	Relative Risk	1.296	
	95% CI	0.572, 2.934	
	p-value	0.5340	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.010, 0.019	
	p-value	0.5327	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 5.5)	35 ( 5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	616 ( 94.5)	615 ( 94.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	55.2 (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.898	
	95% CI	0.562, 1.434	
	p-value	0.6528	
	Odds Ratio	1.027	
	95% CI	0.636, 1.657	
	p-value	0.9134	
	Relative Risk	1.025	
95% CI	0.652, 1.612		
p-value	0.9134		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.023, 0.026		
p-value	0.9134		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain lower	Number of subjects with events, n (%)	3 ( 0.5)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	649 ( 99.5)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.182	
	95% CI	0.051, 0.647	
	p-value	0.0032	
	Odds Ratio	0.227	
	95% CI	0.064, 0.799	
	p-value	0.0209	
	Relative Risk	0.230	
	95% CI	0.066, 0.804	
	p-value	0.0213	
	Risk Difference	-0.015	
	95% CI	-0.027, -0.003	
	p-value	0.0116	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.198	
	95% CI	0.611, 2.350	
	p-value	0.5979	
	Odds Ratio	1.340	
	95% CI	0.680, 2.640	
	p-value	0.3982	
	Relative Risk	1.329	
95% CI	0.687, 2.573		
p-value	0.3984		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.010, 0.025		
p-value	0.3965		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	147 ( 22.5)	130 ( 20.0)
Number of censored subjects, n (%)	505 ( 77.5)	520 ( 80.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	43.9 (22.6, NE)	45.8 (29.3, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.062	
95% CI	0.838, 1.346	
p-value	0.6181	
Odds Ratio	1.164	
95% CI	0.893, 1.519	
p-value	0.2619	
Relative Risk	1.127	
95% CI	0.914, 1.390	
p-value	0.2622	
Risk Difference	0.025	
95% CI	-0.019, 0.070	
p-value	0.2614	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Dental caries	Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.472	
	95% CI	0.200, 1.114	
	p-value	0.0796	
	Odds Ratio	0.686	
	95% CI	0.291, 1.616	
	p-value	0.3884	
	Relative Risk	0.690	
	95% CI	0.297, 1.603	
	p-value	0.3886	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.020, 0.008	
	p-value	0.3857	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	167 ( 25.6)	156 ( 24.0)
	Number of censored subjects, n (%)	485 ( 74.4)	494 ( 76.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	25.2 ( 6.2, NE)	29.8 ( 8.0, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.037	
	95% CI	0.833, 1.290	
	p-value	0.7464	
	Odds Ratio	1.090	
	95% CI	0.848, 1.402	
	p-value	0.5004	
	Relative Risk	1.067	
95% CI	0.883, 1.290		
p-value	0.5005		
Risk Difference	0.016		
95% CI	-0.031, 0.063		
p-value	0.5002		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Dry mouth	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.269	
	95% CI	0.648, 2.484	
	p-value	0.4863	
	Odds Ratio	1.340	
	95% CI	0.680, 2.640	
	p-value	0.3982	
Relative Risk	1.329		
95% CI	0.687, 2.573		
p-value	0.3984		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.010, 0.025		
p-value	0.3965		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.794	
	95% CI	0.446, 1.414	
	p-value	0.4335	
	Odds Ratio	0.873	
	95% CI	0.487, 1.565	
	p-value	0.6483	
	Relative Risk	0.877	
95% CI	0.500, 1.540		
p-value	0.6483		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.025, 0.016		
p-value	0.6481		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Gastritis	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.386	
	95% CI	0.541, 3.550	
	p-value	0.4950	
	Odds Ratio	1.722	
	95% CI	0.674, 4.403	
	p-value	0.2562	
	Relative Risk	1.709	
	95% CI	0.677, 4.313	
	p-value	0.2566	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.005, 0.021	
	p-value	0.2502	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Gastrooesophageal reflux disease	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.796	
	95% CI	0.450, 1.408	
	p-value	0.4322	
	Odds Ratio	0.914	
	95% CI	0.513, 1.628	
	p-value	0.7604	
Relative Risk	0.917		
95% CI	0.526, 1.599		
p-value	0.7605		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.024, 0.017		
p-value	0.7604		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Haemorrhoids		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	9 ( 1.4)
Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	641 ( 98.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.327	
95% CI	0.566, 3.112	
p-value	0.5145	
Odds Ratio	1.449	
95% CI	0.615, 3.414	
p-value	0.3963	
Relative Risk	1.440	
95% CI	0.620, 3.345	
p-value	0.3965	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.008, 0.020	
p-value	0.3935	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Mouth ulceration	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.077	
	95% CI	0.457, 2.538	
	p-value	0.8647	
	Odds Ratio	1.098	
	95% CI	0.463, 2.604	
	p-value	0.8315	
	Relative Risk	1.097	
	95% CI	0.469, 2.564	
	p-value	0.8315	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.012, 0.015	
	p-value	0.8314	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Nausea	Number of subjects with events, n (%)	115 ( 17.6)	133 ( 20.5)
	Number of censored subjects, n (%)	537 ( 82.4)	517 ( 79.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (20.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.815	
	95% CI	0.634, 1.046	
	p-value	0.1073	
	Odds Ratio	0.832	
	95% CI	0.631, 1.098	
	p-value	0.1949	
	Relative Risk	0.862	
95% CI	0.689, 1.079		
p-value	0.1952		
Risk Difference	-0.028		
95% CI	-0.071, 0.014		
p-value	0.1943		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Oral pain	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.180	
	95% CI	0.829, 5.734	
	p-value	0.1053	
	Odds Ratio	2.184	
	95% CI	0.825, 5.781	
	p-value	0.1159	
	Relative Risk	2.160	
	95% CI	0.826, 5.648	
p-value	0.1163		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.002, 0.024		
p-value	0.1066		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Proctalgia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.649	
	95% CI	0.560, 4.857	
	p-value	0.3590	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.685, 5.801		
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Stomatitis	Number of subjects with events, n (%)	66 ( 10.1)	57 ( 8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	586 ( 89.9)	593 ( 91.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.158	
	95% CI	0.812, 1.652	
	p-value	0.4149	
	Odds Ratio	1.172	
	95% CI	0.807, 1.700	
	p-value	0.4042	
	Relative Risk	1.154	
95% CI	0.824, 1.617		
p-value	0.4043		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.018, 0.045		
p-value	0.4036		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Toothache	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.513, 2.037	
	p-value	0.9503	
	Odds Ratio	1.202	
	95% CI	0.600, 2.406	
	p-value	0.6035	
	Relative Risk	1.196	
95% CI	0.608, 2.353		
p-value	0.6036		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.013, 0.022		
p-value	0.6029		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	58 ( 8.9)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	592 ( 91.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.834	
	95% CI	0.573, 1.215	
	p-value	0.3441	
	Odds Ratio	0.885	
	95% CI	0.598, 1.308	
	p-value	0.5389	
	Relative Risk	0.894	
95% CI	0.625, 1.279		
p-value	0.5390		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.040, 0.021		
p-value	0.5387		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	462 ( 70.9)	458 ( 70.5)
	Number of censored subjects, n (%)	190 ( 29.1)	192 ( 29.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.8 ( 0.7, 0.9)	0.8 ( 0.7, 0.9)
	Median (95%-CI)	2.8 ( 2.2, 3.0)	2.5 ( 2.2, 2.8)
	75%-ile (95%-CI)	42.8 (24.6, NE)	40.1 (16.5, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.966	
	95% CI	0.849, 1.099	
	p-value	0.5966	
	Odds Ratio	1.019	
	95% CI	0.803, 1.294	
	p-value	0.8749	
	Relative Risk	1.006	
95% CI	0.938, 1.079		
p-value	0.8749		
Risk Difference	0.004		
95% CI	-0.045, 0.053		
p-value	0.8749		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	68 ( 10.4)	65 ( 10.0)
	Number of censored subjects, n (%)	584 ( 89.6)	585 ( 90.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.002	
	95% CI	0.713, 1.410	
	p-value	0.9891	
	Odds Ratio	1.048	
	95% CI	0.732, 1.500	
	p-value	0.7981	
	Relative Risk	1.043	
	95% CI	0.756, 1.439	
	p-value	0.7981	
	Risk Difference	0.004	
	95% CI	-0.029, 0.037	
	p-value	0.7981	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Chest discomfort	Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.812	
	95% CI	0.329, 2.008	
	p-value	0.6525	
	Odds Ratio	0.896	
	95% CI	0.362, 2.219	
	p-value	0.8121	
Relative Risk	0.897		
95% CI	0.367, 2.194		
p-value	0.8121		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.015, 0.011		
p-value	0.8120		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Chest pain	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	22 ( 3.4)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	628 ( 96.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	55.2 (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.630	
	95% CI	0.332, 1.196	
	p-value	0.1545	
	Odds Ratio	0.764	
	95% CI	0.402, 1.453	
	p-value	0.4120	
	Relative Risk	0.770	
95% CI	0.413, 1.437		
p-value	0.4122		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.026, 0.011		
p-value	0.4107		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Chills	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.100	
	95% CI	0.491, 2.461	
	p-value	0.8165	
	Odds Ratio	1.182	
	95% CI	0.526, 2.658	
	p-value	0.6862	
	Relative Risk	1.178	
95% CI	0.532, 2.611		
p-value	0.6862		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.012, 0.018		
p-value	0.6858		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Face oedema	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.485	
	95% CI	1.099, 5.622	
	p-value	0.0238	
	Odds Ratio	2.671	
	95% CI	1.174, 6.074	
	p-value	0.0191	
	Relative Risk	2.617	
	95% CI	1.168, 5.865	
	p-value	0.0195	
	Risk Difference	0.020	
	95% CI	0.004, 0.036	
	p-value	0.0147	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	216 ( 33.1)	214 ( 32.9)
	Number of censored subjects, n (%)	436 ( 66.9)	436 ( 67.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.2 ( 2.3, 5.0)	2.8 ( 2.1, 4.2)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.949	
	95% CI	0.785, 1.148	
	p-value	0.5907	
	Odds Ratio	1.009	
	95% CI	0.801, 1.272	
	p-value	0.9371	
Relative Risk	1.006		
95% CI	0.862, 1.175		
p-value	0.9371		
Risk Difference	0.002		
95% CI	-0.049, 0.053		
p-value	0.9371		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Gait disturbance	Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.391	
	95% CI	0.132, 1.157	
	p-value	0.0791	
	Odds Ratio	0.495	
	95% CI	0.168, 1.455	
	p-value	0.2010	
	Relative Risk	0.498	
	95% CI	0.171, 1.450	
	p-value	0.2014	
	Risk Difference	-0.008	
	95% CI	-0.019, 0.004	
	p-value	0.1920	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	25 ( 3.8)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	627 ( 96.2)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.142	
	95% CI	0.633, 2.062	
	p-value	0.6588	
Odds Ratio	1.256		
95% CI	0.690, 2.285		
p-value	0.4553		
Relative Risk	1.246		
95% CI	0.699, 2.221		
p-value	0.4554		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.012, 0.027		
p-value	0.4542		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Injection site reaction	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.434	
	95% CI	0.553, 3.715	
	p-value	0.4560	
	Odds Ratio	1.576	
	95% CI	0.607, 4.092	
	p-value	0.3498	
	Relative Risk	1.567	
	95% CI	0.611, 4.016	
	p-value	0.3500	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.007, 0.019	
	p-value	0.3454	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Malaise	Number of subjects with events, n (%)	57 ( 8.7)	66 ( 10.2)
	Number of censored subjects, n (%)	595 ( 91.3)	584 ( 89.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.848	
	95% CI	0.595, 1.209	
	p-value	0.3605	
	Odds Ratio	0.848	
	95% CI	0.584, 1.230	
	p-value	0.3843	
	Relative Risk	0.861	
	95% CI	0.614, 1.206	
	p-value	0.3845	
	Risk Difference	-0.014	
	95% CI	-0.046, 0.018	
	p-value	0.3838	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Mucosal inflammation	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.687	
	95% CI	0.347, 1.361	
	p-value	0.2788	
	Odds Ratio	0.691	
	95% CI	0.346, 1.381	
	p-value	0.2954	
	Relative Risk	0.698	
	95% CI	0.356, 1.370	
	p-value	0.2957	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.027, 0.008	
	p-value	0.2928	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Oedema	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.869	
	95% CI	0.383, 1.975	
	p-value	0.7380	
	Odds Ratio	0.912	
	95% CI	0.400, 2.083	
	p-value	0.8276	
	Relative Risk	0.914	
	95% CI	0.406, 2.056	
	p-value	0.8276	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.016, 0.013	
	p-value	0.8276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	173 ( 26.5)	169 ( 26.0)
	Number of censored subjects, n (%)	479 ( 73.5)	481 ( 74.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	10.3 ( 5.5, 35.9)	7.6 ( 4.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.990	
	95% CI	0.801, 1.225	
	p-value	0.9287	
	Odds Ratio	1.028	
	95% CI	0.803, 1.316	
	p-value	0.8268	
Relative Risk	1.021		
95% CI	0.851, 1.224		
p-value	0.8268		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.042, 0.053		
p-value	0.8268		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pain	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 5.1)	41 ( 6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	619 ( 94.9)	609 ( 93.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.722	
	95% CI	0.456, 1.145	
	p-value	0.1639	
	Odds Ratio	0.792	
	95% CI	0.494, 1.269	
	p-value	0.3324	
	Relative Risk	0.802	
95% CI	0.514, 1.253		
p-value	0.3326		
Risk Difference	-0.012		
95% CI	-0.038, 0.013		
p-value	0.3314		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Peripheral swelling	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.422	
	95% CI	0.718, 2.817	
	p-value	0.3097	
Odds Ratio	1.438		
95% CI	0.720, 2.871		
p-value	0.3038		
Relative Risk	1.424		
95% CI	0.726, 2.795		
p-value	0.3040		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.008, 0.026		
p-value	0.3010		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	86 ( 13.2)	90 ( 13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	566 ( 86.8)	560 ( 86.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.913	
	95% CI	0.679, 1.229	
	p-value	0.5493	
	Odds Ratio	0.945	
	95% CI	0.688, 1.299	
	p-value	0.7293	
	Relative Risk	0.953	
	95% CI	0.724, 1.254	
	p-value	0.7293	
	Risk Difference	-0.007	
	95% CI	-0.044, 0.031	
	p-value	0.7292	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Hepatobiliary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 4.3)	31 ( 4.8)
Number of censored subjects, n (%)	624 ( 95.7)	619 ( 95.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.774	
95% CI	0.463, 1.295	
p-value	0.3282	
Odds Ratio	0.896	
95% CI	0.531, 1.512	
p-value	0.6806	
Relative Risk	0.900	
95% CI	0.547, 1.484	
p-value	0.6806	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.027, 0.018	
p-value	0.6805	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Hepatobiliary disorders - PT:Hepatic function abnormal	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.595	
	95% CI	0.270, 1.312	
	p-value	0.1932	
	Odds Ratio	0.617	
	95% CI	0.278, 1.370	
	p-value	0.2358	
	Relative Risk	0.623	
	95% CI	0.285, 1.363	
	p-value	0.2361	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.024, 0.006	
	p-value	0.2314	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Immune system disorders	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.686	
	95% CI	1.260, 5.726	
	p-value	0.0078	
	Odds Ratio	3.077	
	95% CI	1.435, 6.595	
	p-value	0.0039	
	Relative Risk	2.991	
95% CI	1.418, 6.310		
p-value	0.0040		
Risk Difference	0.028		
95% CI	0.010, 0.045		
p-value	0.0023		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Immune system disorders - PT:Hypersensitivity	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.782	
	95% CI	0.666, 4.767	
	p-value	0.2430	
	Odds Ratio	2.013	
	95% CI	0.751, 5.395	
	p-value	0.1645	
	Relative Risk	1.994	
	95% CI	0.753, 5.280	
	p-value	0.1649	
	Risk Difference	0.009	
	95% CI	-0.003, 0.022	
	p-value	0.1558	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	320 ( 49.1)	309 ( 47.5)
	Number of censored subjects, n (%)	332 ( 50.9)	341 ( 52.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.9 ( 2.9, 5.3)	3.9 ( 2.9, 5.0)
	Median (95%-CI)	27.9 (21.8, 37.6)	20.7 (15.0, 26.5)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.892	
	95% CI	0.762, 1.045	
	p-value	0.1579	
	Odds Ratio	1.064	
	95% CI	0.856, 1.322	
	p-value	0.5779	
	Relative Risk	1.032	
95% CI	0.923, 1.155		
p-value	0.5780		
Risk Difference	0.015		
95% CI	-0.039, 0.070		
p-value	0.5778		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Bronchitis	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.265	
	95% CI	0.626, 2.555	
	p-value	0.5115	
	Odds Ratio	1.551	
	95% CI	0.765, 3.144	
	p-value	0.2239	
	Relative Risk	1.534	
	95% CI	0.769, 3.057	
p-value	0.2242		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.006, 0.028		
p-value	0.2200		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Cellulitis		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	13 ( 2.0)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	637 ( 98.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.322	
95% CI	0.114, 0.910	
p-value	0.0245	
Odds Ratio	0.379	
95% CI	0.134, 1.068	
p-value	0.0665	
Relative Risk	0.383	
95% CI	0.137, 1.069	
p-value	0.0670	
Risk Difference	-0.012	
95% CI	-0.025, 0.000	
p-value	0.0566	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Conjunctivitis	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.773	
	95% CI	0.392, 1.525	
	p-value	0.4571	
	Odds Ratio	0.883	
	95% CI	0.446, 1.748	
	p-value	0.7215	
	Relative Risk	0.886	
95% CI	0.456, 1.722		
p-value	0.7215		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.020, 0.014		
p-value	0.7214		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Herpes zoster	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.581	
	95% CI	0.295, 1.141	
	p-value	0.1107	
	Odds Ratio	0.742	
	95% CI	0.376, 1.462	
	p-value	0.3881	
	Relative Risk	0.748	
95% CI	0.386, 1.447		
p-value	0.3883		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.025, 0.010		
p-value	0.3865		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Influenza	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.877	
	95% CI	0.850, 4.146	
	p-value	0.1135	
	Odds Ratio	2.254	
	95% CI	1.018, 4.988	
	p-value	0.0449	
Relative Risk	2.215		
95% CI	1.016, 4.829		
p-value	0.0454		
Risk Difference	0.017		
95% CI	0.001, 0.033		
p-value	0.0392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 6.9)	45 ( 6.9)
	Number of censored subjects, n (%)	607 ( 93.1)	605 ( 93.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.880	
	95% CI	0.581, 1.334	
	p-value	0.5480	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.649, 1.530	
	p-value	0.9879	
	Relative Risk	0.997	
	95% CI	0.669, 1.485	
	p-value	0.9879	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.028, 0.027	
	p-value	0.9879	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	13 ( 2.0)
Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	637 ( 98.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.505	
95% CI	0.208, 1.226	
p-value	0.1242	
Odds Ratio	0.609	
95% CI	0.251, 1.479	
p-value	0.2729	
Relative Risk	0.613	
95% CI	0.256, 1.470	
p-value	0.2732	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.021, 0.006	
p-value	0.2682	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.746	
	95% CI	0.466, 1.193	
	p-value	0.2193	
	Odds Ratio	0.809	
	95% CI	0.500, 1.308	
	p-value	0.3863	
	Relative Risk	0.818	
95% CI	0.519, 1.289		
p-value	0.3865		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.036, 0.014		
p-value	0.3855		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	54 ( 8.3)	47 ( 7.2)
	Number of censored subjects, n (%)	598 ( 91.7)	603 ( 92.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.982	
	95% CI	0.662, 1.455	
	p-value	0.9270	
	Odds Ratio	1.159	
	95% CI	0.771, 1.741	
	p-value	0.4785	
	Relative Risk	1.145	
95% CI	0.787, 1.668		
p-value	0.4787		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.019, 0.040		
p-value	0.4781		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 9.4)	67 ( 10.3)
	Number of censored subjects, n (%)	591 ( 90.6)	583 ( 89.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.760	
	95% CI	0.535, 1.078	
	p-value	0.1227	
	Odds Ratio	0.898	
	95% CI	0.623, 1.294	
	p-value	0.5642	
	Relative Risk	0.908	
	95% CI	0.653, 1.262	
	p-value	0.5643	
	Risk Difference	-0.010	
	95% CI	-0.042, 0.023	
	p-value	0.5641	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	129 ( 19.8)	102 ( 15.7)
	Number of censored subjects, n (%)	523 ( 80.2)	548 ( 84.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	43.7 (33.7, NE)	38.2 (27.3, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.969	
	95% CI	0.745, 1.259	
	p-value	0.8116	
	Odds Ratio	1.325	
	95% CI	0.996, 1.764	
	p-value	0.0537	
	Relative Risk	1.261	
95% CI	0.996, 1.596		
p-value	0.0541		
Risk Difference	0.041		
95% CI	-0.001, 0.082		
p-value	0.0529		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Contusion	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.657	
	95% CI	0.292, 1.479	
	p-value	0.3072	
	Odds Ratio	0.841	
	95% CI	0.374, 1.891	
	p-value	0.6751	
	Relative Risk	0.844	
	95% CI	0.381, 1.869	
	p-value	0.6751	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.018, 0.011	
	p-value	0.6748	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Fall	Number of subjects with events, n (%)	42 ( 6.4)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	610 ( 93.6)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.075	
	95% CI	0.666, 1.734	
	p-value	0.7664	
	Odds Ratio	1.474	
	95% CI	0.907, 2.398	
	p-value	0.1176	
	Relative Risk	1.444	
95% CI	0.911, 2.288		
p-value	0.1180		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.005, 0.044		
p-value	0.1152		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Rib fracture	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	4 ( 0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	646 ( 99.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.927	
	95% CI	0.616, 6.032	
	p-value	0.2518	
	Odds Ratio	3.028	
	95% CI	0.972, 9.438	
	p-value	0.0561	
	Relative Risk	2.991	
	95% CI	0.970, 9.225	
	p-value	0.0566	
	Risk Difference	0.012	
	95% CI	0.000, 0.024	
	p-value	0.0443	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Traumatic fracture	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.654	
	95% CI	0.270, 1.587	
	p-value	0.3449	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.412, 2.411	
	p-value	0.9945	
	Relative Risk	0.997	
	95% CI	0.418, 2.379	
	p-value	0.9945	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.013, 0.013	
	p-value	0.9945	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	377 ( 57.8)	353 ( 54.3)
	Number of censored subjects, n (%)	275 ( 42.2)	297 ( 45.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.1 ( 1.1, 1.4)	1.1 ( 1.0, 1.2)
	Median (95%-CI)	11.0 ( 5.6, 16.3)	9.3 ( 5.2, 19.3)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.001	
	95% CI	0.865, 1.157	
	p-value	0.9926	
	Odds Ratio	1.153	
	95% CI	0.927, 1.436	
	p-value	0.2015	
	Relative Risk	1.065	
95% CI	0.967, 1.172		
p-value	0.2018		
Risk Difference	0.035		
95% CI	-0.019, 0.089		
p-value	0.2011		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	102 ( 15.6)	84 ( 12.9)
	Number of censored subjects, n (%)	550 ( 84.4)	566 ( 87.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.128	
	95% CI	0.845, 1.507	
	p-value	0.4114	
	Odds Ratio	1.250	
	95% CI	0.915, 1.707	
	p-value	0.1612	
	Relative Risk	1.211	
	95% CI	0.926, 1.582	
	p-value	0.1616	
	Risk Difference	0.027	
	95% CI	-0.011, 0.065	
	p-value	0.1603	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	91 ( 14.0)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	561 ( 86.0)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.236	
	95% CI	0.902, 1.694	
	p-value	0.1866	
	Odds Ratio	1.388	
	95% CI	0.993, 1.941	
	p-value	0.0548	
	Relative Risk	1.334	
	95% CI	0.994, 1.792	
	p-value	0.0553	
	Risk Difference	0.035	
	95% CI	-0.001, 0.070	
	p-value	0.0537	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 6.9)	43 ( 6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	607 ( 93.1)	607 ( 93.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.870	
	95% CI	0.571, 1.326	
	p-value	0.5169	
	Odds Ratio	1.047	
	95% CI	0.679, 1.613	
	p-value	0.8369	
	Relative Risk	1.043	
95% CI	0.697, 1.562		
p-value	0.8369		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.024, 0.030		
p-value	0.8369		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood bilirubin increased	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.528	
	95% CI	0.864, 2.702	
	p-value	0.1425	
	Odds Ratio	1.714	
	95% CI	0.961, 3.056	
	p-value	0.0678	
	Relative Risk	1.679	
95% CI	0.962, 2.931		
p-value	0.0683		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.001, 0.041		
p-value	0.0645		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood cholesterol increased	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.550	
	95% CI	0.621, 3.872	
	p-value	0.3442	
	Odds Ratio	2.016	
	95% CI	0.808, 5.027	
	p-value	0.1328	
Relative Risk	1.994		
95% CI	0.810, 4.908		
p-value	0.1332		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.003, 0.024		
p-value	0.1248		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood creatinine increased	Number of subjects with events, n (%)	25 ( 3.8)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	627 ( 96.2)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.774	
	95% CI	0.450, 1.331	
	p-value	0.3522	
	Odds Ratio	0.886	
	95% CI	0.511, 1.536	
	p-value	0.6658	
	Relative Risk	0.890	
95% CI	0.525, 1.510		
p-value	0.6658		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.026, 0.017		
p-value	0.6656		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood glucose increased		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.394	
95% CI	0.138, 1.121	
p-value	0.0703	
Odds Ratio	0.411	
95% CI	0.144, 1.173	
p-value	0.0965	
Relative Risk	0.415	
95% CI	0.147, 1.172	
p-value	0.0970	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.023, 0.002	
p-value	0.0861	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood lactate dehydrogenase increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.606	
	95% CI	0.298, 1.230	
	p-value	0.1609	
	Odds Ratio	0.676	
	95% CI	0.331, 1.380	
	p-value	0.2818	
	Relative Risk	0.682	
	95% CI	0.340, 1.370	
	p-value	0.2821	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.026, 0.008	
	p-value	0.2788	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Gamma-glutamyltransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.363	
	95% CI	0.563, 3.304	
	p-value	0.4909	
	Odds Ratio	1.633	
	95% CI	0.672, 3.966	
	p-value	0.2790	
	Relative Risk	1.620	
	95% CI	0.676, 3.882	
	p-value	0.2793	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.006, 0.021	
	p-value	0.2740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Lymphocyte count decreased	Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.143	
	95% CI	0.612, 2.137	
	p-value	0.6733	
	Odds Ratio	1.226	
	95% CI	0.651, 2.308	
	p-value	0.5277	
Relative Risk	1.218		
95% CI	0.660, 2.250		
p-value	0.5278		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.013, 0.025		
p-value	0.5269		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	170 ( 26.1)	155 ( 23.8)
	Number of censored subjects, n (%)	482 ( 73.9)	495 ( 76.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	4.7 ( 2.7, NE)	NE ( 2.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.098	
	95% CI	0.883, 1.365	
	p-value	0.4002	
	Odds Ratio	1.126	
	95% CI	0.876, 1.448	
	p-value	0.3532	
Relative Risk	1.093		
95% CI	0.905, 1.320		
p-value	0.3534		
Risk Difference	0.022		
95% CI	-0.025, 0.069		
p-value	0.3529		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.602	
	95% CI	0.664, 3.868	
	p-value	0.2902	
	Odds Ratio	1.633	
	95% CI	0.672, 3.966	
	p-value	0.2790	
	Relative Risk	1.620	
95% CI	0.676, 3.882		
p-value	0.2793		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.006, 0.021		
p-value	0.2740		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.328	
	95% CI	0.763, 2.311	
	p-value	0.3137	
	Odds Ratio	1.546	
	95% CI	0.882, 2.710	
	p-value	0.1284	
Relative Risk	1.519		
95% CI	0.886, 2.606		
p-value	0.1288		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.005, 0.038		
p-value	0.1252		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	35 ( 5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	615 ( 94.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.518	
	95% CI	0.302, 0.887	
	p-value	0.0147	
	Odds Ratio	0.614	
	95% CI	0.356, 1.058	
	p-value	0.0789	
	Relative Risk	0.627	
95% CI	0.372, 1.056		
p-value	0.0793		
Risk Difference	-0.020		
95% CI	-0.042, 0.002		
p-value	0.0760		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	116 ( 17.8)	102 ( 15.7)
	Number of censored subjects, n (%)	536 ( 82.2)	548 ( 84.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.058	
	95% CI	0.810, 1.382	
	p-value	0.6771	
	Odds Ratio	1.163	
	95% CI	0.869, 1.556	
	p-value	0.3107	
	Relative Risk	1.134	
95% CI	0.889, 1.445		
p-value	0.3109		
Risk Difference	0.021		
95% CI	-0.020, 0.062		
p-value	0.3102		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	155 ( 23.8)	143 ( 22.0)
	Number of censored subjects, n (%)	497 ( 76.2)	507 ( 78.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( 4.1, NE)	NE ( 8.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.059	
	95% CI	0.843, 1.329	
	p-value	0.6218	
	Odds Ratio	1.106	
	95% CI	0.854, 1.432	
	p-value	0.4465	
	Relative Risk	1.081	
	95% CI	0.885, 1.319	
	p-value	0.4466	
	Risk Difference	0.018	
	95% CI	-0.028, 0.063	
	p-value	0.4463	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.926	
	95% CI	0.435, 1.971	
	p-value	0.8420	
	Odds Ratio	0.924	
	95% CI	0.431, 1.982	
	p-value	0.8395	
	Relative Risk	0.926	
	95% CI	0.439, 1.954	
	p-value	0.8395	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.017, 0.014	
	p-value	0.8395	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	273 ( 41.9)	222 ( 34.2)
	Number of censored subjects, n (%)	379 ( 58.1)	428 ( 65.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.6 ( 2.6, 5.5)	5.5 ( 3.2, 10.2)
	Median (95%-CI)	NE ( 37.3, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.149	
	95% CI	0.962, 1.373	
	p-value	0.1248	
	Odds Ratio	1.389	
	95% CI	1.109, 1.739	
	p-value	0.0042	
	Relative Risk	1.226	
95% CI	1.066, 1.410		
p-value	0.0043		
Risk Difference	0.077		
95% CI	0.025, 0.130		
p-value	0.0040		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	121 ( 18.6)	85 ( 13.1)
	Number of censored subjects, n (%)	531 ( 81.4)	565 ( 86.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.391	
	95% CI	1.053, 1.837	
	p-value	0.0195	
	Odds Ratio	1.515	
	95% CI	1.120, 2.048	
	p-value	0.0070	
	Relative Risk	1.419	
95% CI	1.099, 1.832		
p-value	0.0072		
Risk Difference	0.055		
95% CI	0.015, 0.094		
p-value	0.0066		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Dehydration	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.637	
	95% CI	0.324, 1.254	
	p-value	0.1883	
	Odds Ratio	0.657	
	95% CI	0.331, 1.304	
	p-value	0.2299	
	Relative Risk	0.665	
95% CI	0.341, 1.296		
p-value	0.2303		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.028, 0.007		
p-value	0.2267		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Diabetes mellitus	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.861	
	95% CI	0.424, 1.746	
	p-value	0.6776	
	Odds Ratio	0.933	
	95% CI	0.457, 1.903	
	p-value	0.8490	
	Relative Risk	0.935	
	95% CI	0.466, 1.875	
	p-value	0.8490	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.018, 0.015	
	p-value	0.8490	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypercalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.328	
	95% CI	0.479, 3.683	
	p-value	0.5849	
	Odds Ratio	1.672	
	95% CI	0.604, 4.627	
	p-value	0.3224	
	Relative Risk	1.662	
	95% CI	0.607, 4.545	
	p-value	0.3227	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.006, 0.018	
	p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	74 ( 11.3)	61 ( 9.4)
	Number of censored subjects, n (%)	578 ( 88.7)	589 ( 90.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.999	
	95% CI	0.710, 1.405	
	p-value	0.9936	
	Odds Ratio	1.236	
	95% CI	0.864, 1.768	
	p-value	0.2455	
	Relative Risk	1.209	
95% CI	0.877, 1.667		
p-value	0.2458		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.013, 0.053		
p-value	0.2445		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperkalaemia	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.584	
	95% CI	0.270, 1.265	
	p-value	0.1679	
	Odds Ratio	0.680	
	95% CI	0.313, 1.477	
	p-value	0.3297	
	Relative Risk	0.685	
	95% CI	0.321, 1.465	
	p-value	0.3299	
	Risk Difference	-0.008	
	95% CI	-0.023, 0.008	
	p-value	0.3268	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypertriglyceridaemia	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.792	
	95% CI	0.423, 1.481	
	p-value	0.4636	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.531, 1.871	
	p-value	0.9921	
Relative Risk	0.997		
95% CI	0.542, 1.835		
p-value	0.9921		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.019, 0.019		
p-value	0.9921		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.379	
	95% CI	0.854, 6.631	
	p-value	0.0875	
	Odds Ratio	2.831	
	95% CI	1.014, 7.905	
	p-value	0.0470	
Relative Risk	2.791		
95% CI	1.011, 7.705		
p-value	0.0475		
Risk Difference	0.014		
95% CI	0.001, 0.027		
p-value	0.0377		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypoalbuminaemia	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.747	
	95% CI	0.358, 1.556	
	p-value	0.4334	
	Odds Ratio	0.806	
	95% CI	0.385, 1.690	
	p-value	0.5682	
	Relative Risk	0.810	
	95% CI	0.393, 1.670	
	p-value	0.5682	
	Risk Difference	-0.005	
	95% CI	-0.021, 0.011	
	p-value	0.5675	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypocalcaemia		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.398	
95% CI	0.724, 2.702	
p-value	0.3162	
Odds Ratio	1.478	
95% CI	0.760, 2.876	
p-value	0.2496	
Relative Risk	1.462	
95% CI	0.765, 2.793	
p-value	0.2499	
Risk Difference	0.011	
95% CI	-0.007, 0.029	
p-value	0.2465	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypokalaemia		
Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	21 ( 3.2)
Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	629 ( 96.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.300	
95% CI	0.742, 2.277	
p-value	0.3570	
Odds Ratio	1.445	
95% CI	0.818, 2.551	
p-value	0.2048	
Relative Risk	1.424	
95% CI	0.824, 2.461	
p-value	0.2051	
Risk Difference	0.014	
95% CI	-0.007, 0.035	
p-value	0.2021	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyponatraemia		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.344	
95% CI	0.695, 2.598	
p-value	0.3773	
Odds Ratio	1.478	
95% CI	0.760, 2.876	
p-value	0.2496	
Relative Risk	1.462	
95% CI	0.765, 2.793	
p-value	0.2499	
Risk Difference	0.011	
95% CI	-0.007, 0.029	
p-value	0.2465	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Vitamin D deficiency	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	650 (100.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Odds Ratio	23.323	
	95% CI	1.371, 396.608	
	p-value	0.0294	
	Relative Risk	22.930	
	95% CI	1.354, 388.296	
	p-value	0.0300	
	Risk Difference	0.017	
	95% CI	0.007, 0.027	
	p-value	0.0008	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	421 ( 64.6)	406 ( 62.5)
	Number of censored subjects, n (%)	231 ( 35.4)	244 ( 37.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.5 ( 1.2, 2.2)	1.7 ( 1.2, 2.3)
	Median (95%-CI)	9.7 ( 7.4, 12.8)	8.6 ( 7.1, 11.0)
	75%-ile (95%-CI)	NE (39.1, NE)	43.5 (33.5, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.945	
	95% CI	0.824, 1.084	
	p-value	0.4176	
	Odds Ratio	1.095	
	95% CI	0.874, 1.373	
	p-value	0.4293	
	Relative Risk	1.034	
95% CI	0.952, 1.123		
p-value	0.4294		
Risk Difference	0.021		
95% CI	-0.031, 0.073		
p-value	0.4292		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	178 ( 27.3)	174 ( 26.8)
	Number of censored subjects, n (%)	474 ( 72.7)	476 ( 73.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	20.4 (12.4, 32.0)	13.4 (10.6, 18.8)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.880	
	95% CI	0.713, 1.086	
	p-value	0.2354	
	Odds Ratio	1.027	
	95% CI	0.804, 1.312	
	p-value	0.8291	
	Relative Risk	1.020	
95% CI	0.853, 1.219		
p-value	0.8291		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.043, 0.054		
p-value	0.8291		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Arthritis	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.899	
	95% CI	0.369, 2.189	
	p-value	0.8137	
	Odds Ratio	1.222	
	95% CI	0.503, 2.969	
	p-value	0.6577	
	Relative Risk	1.218	
	95% CI	0.508, 2.921	
	p-value	0.6578	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.016	
	p-value	0.6571	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Back pain	Number of subjects with events, n (%)	123 ( 18.9)	123 ( 18.9)
	Number of censored subjects, n (%)	529 ( 81.1)	527 ( 81.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (42.2, NE)	36.3 (20.4, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.861	
	95% CI	0.669, 1.107	
	p-value	0.2446	
	Odds Ratio	0.996	
	95% CI	0.755, 1.315	
	p-value	0.9787	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.796, 1.249		
p-value	0.9787		
Risk Difference	-0.001		
95% CI	-0.043, 0.042		
p-value	0.9787		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	81 ( 12.4)	84 ( 12.9)
	Number of censored subjects, n (%)	571 ( 87.6)	566 ( 87.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.848	
	95% CI	0.624, 1.152	
	p-value	0.2925	
	Odds Ratio	0.956	
	95% CI	0.690, 1.325	
	p-value	0.7864	
	Relative Risk	0.961	
95% CI	0.723, 1.279		
p-value	0.7864		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.041, 0.031		
p-value	0.7864		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Flank pain	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.588	
	95% CI	0.537, 4.701	
	p-value	0.3992	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
	Relative Risk	1.994	
	95% CI	0.685, 5.801	
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Groin pain	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.876	
	95% CI	0.353, 2.171	
	p-value	0.7740	
	Odds Ratio	1.109	
	95% CI	0.448, 2.748	
	p-value	0.8225	
	Relative Risk	1.108	
	95% CI	0.453, 2.708	
	p-value	0.8226	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.012, 0.015	
	p-value	0.8225	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Muscle spasms	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.240	
	95% CI	0.687, 2.237	
	p-value	0.4739	
	Odds Ratio	1.435	
	95% CI	0.790, 2.607	
	p-value	0.2362	
	Relative Risk	1.417	
95% CI	0.796, 2.522		
p-value	0.2365		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.008, 0.032		
p-value	0.2335		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Muscular weakness	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	50 ( 7.7)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	600 ( 92.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.943	
	95% CI	0.638, 1.392	
	p-value	0.7665	
	Odds Ratio	1.040	
	95% CI	0.694, 1.558	
	p-value	0.8492	
	Relative Risk	1.037	
95% CI	0.714, 1.505		
p-value	0.8492		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.026, 0.032		
p-value	0.8492		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal chest pain	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.886	
	95% CI	0.444, 1.767	
	p-value	0.7302	
	Odds Ratio	1.202	
	95% CI	0.600, 2.406	
	p-value	0.6035	
Relative Risk	1.196		
95% CI	0.608, 2.353		
p-value	0.6036		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.013, 0.022		
p-value	0.6029		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.266	
	95% CI	0.626, 2.560	
	p-value	0.5102	
	Odds Ratio	1.551	
	95% CI	0.765, 3.144	
	p-value	0.2239	
	Relative Risk	1.534	
95% CI	0.769, 3.057		
p-value	0.2242		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.006, 0.028		
p-value	0.2200		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal stiffness	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.714	
	95% CI	0.642, 4.581	
	p-value	0.2766	
	Odds Ratio	2.013	
	95% CI	0.751, 5.395	
	p-value	0.1645	
Relative Risk	1.994		
95% CI	0.753, 5.280		
p-value	0.1649		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.003, 0.022		
p-value	0.1558		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	73 ( 11.2)	63 ( 9.7)
	Number of censored subjects, n (%)	579 ( 88.8)	587 ( 90.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.101	
	95% CI	0.785, 1.544	
	p-value	0.5751	
	Odds Ratio	1.175	
	95% CI	0.823, 1.677	
	p-value	0.3753	
	Relative Risk	1.155	
	95% CI	0.840, 1.589	
	p-value	0.3755	
	Risk Difference	0.015	
	95% CI	-0.018, 0.048	
	p-value	0.3748	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	22 ( 3.4)
	Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	628 ( 96.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.260	
	95% CI	0.115, 0.589	
	p-value	0.0005	
	Odds Ratio	0.355	
	95% CI	0.157, 0.802	
	p-value	0.0128	
	Relative Risk	0.363	
95% CI	0.163, 0.808		
p-value	0.0131		
Risk Difference	-0.022		
95% CI	-0.038, -0.005		
p-value	0.0093		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Osteoporosis	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.491	
	95% CI	0.605, 3.679	
	p-value	0.3825	
	Odds Ratio	2.163	
	95% CI	0.876, 5.341	
	p-value	0.0943	
	Relative Risk	2.136	
	95% CI	0.877, 5.205	
	p-value	0.0948	
	Risk Difference	0.012	
	95% CI	-0.002, 0.026	
	p-value	0.0862	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	98 ( 15.0)	78 ( 12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	554 ( 85.0)	572 ( 88.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.138	
	95% CI	0.844, 1.535	
	p-value	0.3965	
	Odds Ratio	1.297	
	95% CI	0.942, 1.786	
	p-value	0.1104	
	Relative Risk	1.253	
95% CI	0.950, 1.652		
p-value	0.1109		
Risk Difference	0.030		
95% CI	-0.007, 0.067		
p-value	0.1094		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Spinal pain	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.535	
	95% CI	0.244, 1.173	
	p-value	0.1127	
	Odds Ratio	0.726	
	95% CI	0.331, 1.594	
	p-value	0.4254	
	Relative Risk	0.731	
95% CI	0.338, 1.580		
p-value	0.4255		
Risk Difference	-0.006		
95% CI	-0.021, 0.009		
p-value	0.4235		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	50 ( 7.7)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 ( 92.3)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.006	
	95% CI	0.660, 1.534	
	p-value	0.9785	
	Odds Ratio	1.301	
	95% CI	0.843, 2.007	
	p-value	0.2340	
	Relative Risk	1.278	
95% CI	0.853, 1.915		
p-value	0.2343		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.011, 0.044		
p-value	0.2325		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT:Tumour pain	Number of subjects with events, n (%) 12 ( 1.8)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%) 640 ( 98.2)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.054	
95% CI	0.454, 2.450	
p-value	0.9020	
Odds Ratio	1.200	
95% CI	0.515, 2.797	
p-value	0.6729	
Relative Risk	1.196	
95% CI	0.521, 2.749	
p-value	0.6729	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.011, 0.017	
p-value	0.6724	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	344 ( 52.8)	342 ( 52.6)
	Number of censored subjects, n (%)	308 ( 47.2)	308 ( 47.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.9 ( 1.4, 2.2)	1.6 ( 1.3, 2.0)
	Median (95%-CI)	13.6 ( 6.8, 30.1)	9.5 ( 5.6, 17.2)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.947	
	95% CI	0.815, 1.101	
	p-value	0.4800	
	Odds Ratio	1.006	
	95% CI	0.809, 1.250	
	p-value	0.9581	
	Relative Risk	1.003	
95% CI	0.905, 1.111		
p-value	0.9581		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.053, 0.056		
p-value	0.9581		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	58 ( 8.9)	51 ( 7.8)
	Number of censored subjects, n (%)	594 ( 91.1)	599 ( 92.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.029	
	95% CI	0.705, 1.502	
	p-value	0.8811	
	Odds Ratio	1.147	
	95% CI	0.774, 1.699	
	p-value	0.4944	
	Relative Risk	1.134	
95% CI	0.791, 1.625		
p-value	0.4945		
Risk Difference	0.010		
95% CI	-0.020, 0.041		
p-value	0.4941		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Dysgeusia	Number of subjects with events, n (%)	69 ( 10.6)	80 ( 12.3)
	Number of censored subjects, n (%)	583 ( 89.4)	570 ( 87.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.853	
	95% CI	0.618, 1.178	
	p-value	0.3326	
	Odds Ratio	0.843	
	95% CI	0.599, 1.187	
	p-value	0.3287	
	Relative Risk	0.860	
95% CI	0.635, 1.164		
p-value	0.3289		
Risk Difference	-0.017		
95% CI	-0.052, 0.017		
p-value	0.3282		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Headache	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	49 ( 7.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	601 ( 92.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.989	
	95% CI	0.672, 1.454	
	p-value	0.9546	
	Odds Ratio	1.152	
	95% CI	0.773, 1.719	
	p-value	0.4867	
Relative Risk	1.139		
95% CI	0.789, 1.646		
p-value	0.4868		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.019, 0.040		
p-value	0.4863		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Hypoaesthesia		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 5.7)	29 ( 4.5)
Number of censored subjects, n (%)	615 ( 94.3)	621 ( 95.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.221	
95% CI	0.750, 1.988	
p-value	0.4215	
Odds Ratio	1.288	
95% CI	0.782, 2.121	
p-value	0.3194	
Relative Risk	1.272	
95% CI	0.792, 2.043	
p-value	0.3197	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.012, 0.036	
p-value	0.3181	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Neuropathy peripheral	Number of subjects with events, n (%)	76 ( 11.7)	67 ( 10.3)
	Number of censored subjects, n (%)	576 ( 88.3)	583 ( 89.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.112	
	95% CI	0.800, 1.545	
	p-value	0.5265	
	Odds Ratio	1.148	
	95% CI	0.811, 1.626	
	p-value	0.4367	
	Relative Risk	1.131	
	95% CI	0.829, 1.542	
	p-value	0.4368	
	Risk Difference	0.013	
	95% CI	-0.020, 0.047	
	p-value	0.4363	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Paraesthesia	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 6.1)	53 ( 8.2)
	Number of censored subjects, n (%)	612 ( 93.9)	597 ( 91.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.717	
	95% CI	0.475, 1.081	
	p-value	0.1108	
	Odds Ratio	0.736	
	95% CI	0.481, 1.127	
	p-value	0.1586	
	Relative Risk	0.752	
	95% CI	0.506, 1.118	
p-value	0.1590		
Risk Difference	-0.020		
95% CI	-0.048, 0.008		
p-value	0.1570		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Peripheral sensory neuropathy	Number of subjects with events, n (%)	65 ( 10.0)	67 ( 10.3)
	Number of censored subjects, n (%)	587 ( 90.0)	583 ( 89.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.941	
	95% CI	0.669, 1.325	
	p-value	0.7294	
	Odds Ratio	0.964	
	95% CI	0.672, 1.381	
	p-value	0.8397	
	Relative Risk	0.967	
	95% CI	0.700, 1.337	
	p-value	0.8397	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.036, 0.029	
	p-value	0.8397	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Polyneuropathy		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	11 ( 1.7)
Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	639 ( 98.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.796	
95% CI	0.329, 1.924	
p-value	0.6116	
Odds Ratio	0.813	
95% CI	0.335, 1.975	
p-value	0.6478	
Relative Risk	0.816	
95% CI	0.340, 1.955	
p-value	0.6478	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.016, 0.010	
p-value	0.6473	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Spinal cord compression	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)	
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	
	Hazard Ratio	0.322
	95% CI	0.101, 1.032
	p-value	0.0447
	Odds Ratio	0.395
	95% CI	0.123, 1.266
	p-value	0.1181
	Relative Risk	0.399
	95% CI	0.126, 1.265
	p-value	0.1186
	Risk Difference	-0.009
	95% CI	-0.020, 0.002
	p-value	0.1055

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Syncope	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.919	
	95% CI	0.411, 2.052	
	p-value	0.8366	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.445, 2.236	
	p-value	0.9939	
Relative Risk	0.997		
95% CI	0.451, 2.203		
p-value	0.9939		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.015, 0.015		
p-value	0.9939		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Taste disorder		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 4.3)	22 ( 3.4)
Number of censored subjects, n (%)	624 ( 95.7)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.254	
95% CI	0.717, 2.193	
p-value	0.4267	
Odds Ratio	1.281	
95% CI	0.725, 2.263	
p-value	0.3941	
Relative Risk	1.269	
95% CI	0.734, 2.194	
p-value	0.3942	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.012, 0.030	
p-value	0.3928	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	114 ( 17.5)	126 ( 19.4)
	Number of censored subjects, n (%)	538 ( 82.5)	524 ( 80.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (27.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.832	
	95% CI	0.645, 1.073	
	p-value	0.1560	
	Odds Ratio	0.881	
	95% CI	0.666, 1.166	
	p-value	0.3769	
	Relative Risk	0.902	
95% CI	0.717, 1.134		
p-value	0.3770		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.061, 0.023		
p-value	0.3766		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Anxiety	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	16 ( 2.5)
	Time to Event (Month)	637 ( 97.7)
	25%-ile (95%-CI)	634 ( 97.5)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	NE ( NE, NE)
	Hazard Ratio	NE ( NE, NE)
	95% CI	0.840
	p-value	0.414, 1.705
	Odds Ratio	0.6294
	95% CI	0.933
	p-value	0.457, 1.903
	Relative Risk	0.8490
	95% CI	0.935
	p-value	0.466, 1.875
	Risk Difference	0.8490
	95% CI	-0.002
	p-value	-0.018, 0.015

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Depression	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.791	
	95% CI	0.417, 1.500	
	p-value	0.4717	
	Odds Ratio	0.894	
	95% CI	0.469, 1.707	
	p-value	0.7348	
Relative Risk	0.897		
95% CI	0.479, 1.680		
p-value	0.7348		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.021, 0.015		
p-value	0.7347		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Insomnia		
Number of subjects with events, n (%)	74 ( 11.3)	81 ( 12.5)
Number of censored subjects, n (%)	578 ( 88.7)	569 ( 87.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.860	
95% CI	0.627, 1.180	
p-value	0.3503	
Odds Ratio	0.899	
95% CI	0.643, 1.258	
p-value	0.5358	
Relative Risk	0.911	
95% CI	0.678, 1.224	
p-value	0.5358	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.046, 0.024	
p-value	0.5356	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	189 ( 29.0)	177 ( 27.2)
	Number of censored subjects, n (%)	463 ( 71.0)	473 ( 72.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	19.8 (16.6, 27.5)	16.6 (13.4, 21.4)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.875	
	95% CI	0.711, 1.075	
	p-value	0.2026	
	Odds Ratio	1.091	
	95% CI	0.857, 1.389	
	p-value	0.4808	
	Relative Risk	1.065	
95% CI	0.895, 1.267		
p-value	0.4809		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.031, 0.066		
p-value	0.4806		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Acute kidney injury	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.728	
	95% CI	0.308, 1.722	
	p-value	0.4678	
	Odds Ratio	0.905	
	95% CI	0.382, 2.145	
	p-value	0.8204	
	Relative Risk	0.906	
95% CI	0.388, 2.119		
p-value	0.8204		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.015, 0.012		
p-value	0.8204		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Dysuria	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.979	
	95% CI	0.574, 1.671	
	p-value	0.9390	
	Odds Ratio	1.206	
	95% CI	0.701, 2.074	
	p-value	0.4988	
	Relative Risk	1.196	
95% CI	0.712, 2.011		
p-value	0.4989		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.014, 0.029		
p-value	0.4981		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Haematuria	Number of subjects with events, n (%)	58 ( 8.9)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	594 ( 91.1)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.149	
	95% CI	0.763, 1.730	
	p-value	0.5063	
	Odds Ratio	1.530	
	95% CI	1.004, 2.331	
	p-value	0.0480	
	Relative Risk	1.483	
95% CI	1.003, 2.192		
p-value	0.0484		
Risk Difference	0.029		
95% CI	0.000, 0.057		
p-value	0.0462		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Micturition urgency	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.907	
	95% CI	0.373, 2.208	
	p-value	0.8299	
	Odds Ratio	1.222	
	95% CI	0.503, 2.969	
	p-value	0.6577	
	Relative Risk	1.218	
	95% CI	0.508, 2.921	
	p-value	0.6578	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.016	
	p-value	0.6571	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Nocturia	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.664	
	95% CI	0.367, 1.203	
	p-value	0.1739	
	Odds Ratio	0.791	
	95% CI	0.435, 1.439	
	p-value	0.4428	
	Relative Risk	0.798	
95% CI	0.447, 1.421		
p-value	0.4429		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.028, 0.012		
p-value	0.4418		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Pollakiuria		
Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	38 ( 5.8)
Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	612 ( 94.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.622	
95% CI	0.384, 1.009	
p-value	0.0524	
Odds Ratio	0.777	
95% CI	0.475, 1.270	
p-value	0.3138	
Relative Risk	0.787	
95% CI	0.494, 1.254	
p-value	0.3141	
Risk Difference	-0.012	
95% CI	-0.037, 0.012	
p-value	0.3126	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Proteinuria	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.400	
	95% CI	0.867, 6.644	
	p-value	0.0823	
	Odds Ratio	3.038	
	95% CI	1.098, 8.407	
	p-value	0.0324	
	Relative Risk	2.991	
	95% CI	1.093, 8.181	
p-value	0.0329		
Risk Difference	0.015		
95% CI	0.002, 0.029		
p-value	0.0243		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary incontinence	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.219	
	95% CI	0.592, 2.512	
	p-value	0.5908	
	Odds Ratio	1.312	
	95% CI	0.632, 2.723	
	p-value	0.4665	
	Relative Risk	1.304	
	95% CI	0.638, 2.662	
	p-value	0.4666	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.010, 0.022	
	p-value	0.4650	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary retention	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.453	
	95% CI	0.243, 0.841	
	p-value	0.0102	
	Odds Ratio	0.559	
	95% CI	0.299, 1.043	
	p-value	0.0676	
	Relative Risk	0.570	
95% CI	0.311, 1.043		
p-value	0.0681		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.038, 0.001		
p-value	0.0640		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary tract obstruction	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	3 ( 0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	647 ( 99.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.699	
	95% CI	0.745, 9.769	
	p-value	0.1159	
	Odds Ratio	3.701	
	95% CI	1.028, 13.328	
	p-value	0.0453	
	Relative Risk	3.655	
	95% CI	1.025, 13.042	
	p-value	0.0458	
	Risk Difference	0.012	
	95% CI	0.001, 0.023	
	p-value	0.0316	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	67 ( 10.3)	57 ( 8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	585 ( 89.7)	593 ( 91.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.985	
	95% CI	0.690, 1.405	
	p-value	0.9324	
	Odds Ratio	1.192	
	95% CI	0.822, 1.727	
	p-value	0.3548	
	Relative Risk	1.172	
95% CI	0.837, 1.640		
p-value	0.3550		
Risk Difference	0.015		
95% CI	-0.017, 0.047		
p-value	0.3542		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT:Erectile dysfunction	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.954	
	95% CI	0.420, 2.169	
	p-value	0.9107	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
95% CI	0.483, 2.447		
p-value	0.8392		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT:Gynaecomastia	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.343	
	95% CI	0.612, 2.950	
	p-value	0.4603	
	Odds Ratio	1.713	
	95% CI	0.779, 3.771	
	p-value	0.1809	
	Relative Risk	1.695	
95% CI	0.782, 3.673		
p-value	0.1813		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.005, 0.026		
p-value	0.1755		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT: Pelvic pain	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.551	
	95% CI	0.273, 1.111	
	p-value	0.0912	
	Odds Ratio	0.641	
	95% CI	0.316, 1.299	
	p-value	0.2173	
	Relative Risk	0.648	
	95% CI	0.325, 1.292	
	p-value	0.2176	
	Risk Difference	-0.011	
	95% CI	-0.028, 0.006	
	p-value	0.2137	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	227 ( 34.8)	229 ( 35.2)
	Number of censored subjects, n (%)	425 ( 65.2)	421 ( 64.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	4.0 ( 2.9, 6.2)	3.4 ( 2.9, 4.6)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.921	
	95% CI	0.766, 1.107	
	p-value	0.3796	
	Odds Ratio	0.982	
	95% CI	0.782, 1.233	
	p-value	0.8753	
	Relative Risk	0.988	
95% CI	0.852, 1.146		
p-value	0.8753		
Risk Difference	-0.004		
95% CI	-0.056, 0.048		
p-value	0.8753		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Cough	Number of subjects with events, n (%)	84 ( 12.9)	73 ( 11.2)
	Number of censored subjects, n (%)	568 ( 87.1)	577 ( 88.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.067	
	95% CI	0.779, 1.462	
	p-value	0.6861	
	Odds Ratio	1.169	
	95% CI	0.837, 1.633	
	p-value	0.3602	
	Relative Risk	1.147	
95% CI	0.855, 1.540		
p-value	0.3604		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.019, 0.052		
p-value	0.3597		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dysphonia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.836	
	95% CI	0.380, 1.842	
	p-value	0.6575	
	Odds Ratio	0.919	
	95% CI	0.416, 2.029	
	p-value	0.8339	
	Relative Risk	0.920	
	95% CI	0.423, 2.002	
	p-value	0.8339	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.017, 0.013	
	p-value	0.8339	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	59 ( 9.0)	71 ( 10.9)
	Number of censored subjects, n (%)	593 ( 91.0)	579 ( 89.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.783	
	95% CI	0.553, 1.107	
	p-value	0.1642	
	Odds Ratio	0.811	
	95% CI	0.564, 1.167	
	p-value	0.2601	
	Relative Risk	0.828	
	95% CI	0.597, 1.150	
	p-value	0.2603	
	Risk Difference	-0.019	
	95% CI	-0.051, 0.014	
	p-value	0.2592	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dyspnoea exertional	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.781	
	95% CI	0.341, 1.788	
	p-value	0.5585	
	Odds Ratio	0.912	
	95% CI	0.400, 2.083	
	p-value	0.8276	
	Relative Risk	0.914	
95% CI	0.406, 2.056		
p-value	0.8276		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.016, 0.013		
p-value	0.8276		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	38 ( 5.8)	34 ( 5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	614 ( 94.2)	616 ( 94.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.087	
	95% CI	0.684, 1.729	
	p-value	0.7231	
	Odds Ratio	1.121	
	95% CI	0.697, 1.805	
	p-value	0.6374	
	Relative Risk	1.114	
95% CI	0.711, 1.747		
p-value	0.6374		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.019, 0.031		
p-value	0.6372		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Hiccups		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.657	
95% CI	0.268, 1.607	
p-value	0.3533	
Odds Ratio	0.660	
95% CI	0.268, 1.627	
p-value	0.3670	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.273, 1.615	
p-value	0.3672	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.020, 0.007	
p-value	0.3637	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.431	
	95% CI	0.515, 3.980	
	p-value	0.4895	
	Odds Ratio	1.672	
	95% CI	0.604, 4.627	
	p-value	0.3224	
	Relative Risk	1.662	
	95% CI	0.607, 4.545	
	p-value	0.3227	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.006, 0.018	
	p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.102	
	95% CI	0.550, 2.210	
	p-value	0.7831	
	Odds Ratio	1.133	
	95% CI	0.561, 2.289	
	p-value	0.7271	
	Relative Risk	1.130	
95% CI	0.569, 2.243		
p-value	0.7271		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.014, 0.020		
p-value	0.7269		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 0.9)	14 ( 2.2)
Number of censored subjects, n (%)	646 ( 99.1)	636 ( 97.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.360	
95% CI	0.136, 0.950	
p-value	0.0316	
Odds Ratio	0.422	
95% CI	0.161, 1.105	
p-value	0.0789	
Relative Risk	0.427	
95% CI	0.165, 1.105	
p-value	0.0794	
Risk Difference	-0.012	
95% CI	-0.026, 0.001	
p-value	0.0702	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Productive cough	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.615	
	95% CI	0.295, 1.282	
	p-value	0.1907	
	Odds Ratio	0.658	
	95% CI	0.315, 1.378	
	p-value	0.2673	
	Relative Risk	0.665	
95% CI	0.323, 1.369		
p-value	0.2676		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.026, 0.007		
p-value	0.2640		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Rhinorrhoea	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.797	
	95% CI	0.336, 1.886	
	p-value	0.6043	
	Odds Ratio	0.905	
	95% CI	0.382, 2.145	
	p-value	0.8204	
	Relative Risk	0.906	
95% CI	0.388, 2.119		
p-value	0.8204		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.015, 0.012		
p-value	0.8204		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	418 ( 64.1)	398 ( 61.2)
	Number of censored subjects, n (%)	234 ( 35.9)	252 ( 38.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.7 ( 0.7, 0.9)	0.9 ( 0.8, 1.0)
	Median (95%-CI)	2.3 ( 1.8, 2.8)	2.7 ( 2.1, 3.5)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.067	
	95% CI	0.930, 1.224	
	p-value	0.3552	
	Odds Ratio	1.131	
	95% CI	0.903, 1.416	
	p-value	0.2828	
	Relative Risk	1.047	
95% CI	0.963, 1.139		
p-value	0.2830		
Risk Difference	0.029		
95% CI	-0.024, 0.081		
p-value	0.2826		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	264 ( 40.5)	264 ( 40.6)
	Number of censored subjects, n (%)	388 ( 59.5)	386 ( 59.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.2 ( 1.0, 1.3)	1.2 ( 1.1, 1.3)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.009	
	95% CI	0.851, 1.197	
	p-value	0.9169	
	Odds Ratio	0.995	
	95% CI	0.797, 1.241	
	p-value	0.9635	
Relative Risk	0.997		
95% CI	0.874, 1.137		
p-value	0.9635		
Risk Difference	-0.001		
95% CI	-0.055, 0.052		
p-value	0.9635		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dry skin	Number of subjects with events, n (%)	47 ( 7.2)	35 ( 5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	605 ( 92.8)	615 ( 94.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.251	
	95% CI	0.806, 1.941	
	p-value	0.3165	
	Odds Ratio	1.365	
	95% CI	0.869, 2.145	
	p-value	0.1770	
	Relative Risk	1.339	
95% CI	0.876, 2.045		
p-value	0.1774		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.008, 0.045		
p-value	0.1751		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Eczema	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.168	
	95% CI	0.774, 6.072	
	p-value	0.1316	
	Odds Ratio	2.831	
	95% CI	1.014, 7.905	
	p-value	0.0470	
	Relative Risk	2.791	
95% CI	1.011, 7.705		
p-value	0.0475		
Risk Difference	0.014		
95% CI	0.001, 0.027		
p-value	0.0377		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Erythema	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.996	
	95% CI	0.531, 1.870	
	p-value	0.9909	
	Odds Ratio	1.051	
	95% CI	0.556, 1.988	
	p-value	0.8785	
	Relative Risk	1.049	
95% CI	0.565, 1.948		
p-value	0.8785		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.017, 0.020		
p-value	0.8785		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Hyperhidrosis	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.312	
	95% CI	0.900, 5.941	
	p-value	0.0733	
	Odds Ratio	2.700	
	95% CI	1.050, 6.945	
	p-value	0.0393	
	Relative Risk	2.658	
	95% CI	1.047, 6.751	
	p-value	0.0398	
	Risk Difference	0.015	
	95% CI	0.001, 0.029	
	p-value	0.0317	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail discolouration	Number of subjects with events, n (%)	48 ( 7.4)	51 ( 7.8)
	Number of censored subjects, n (%)	604 ( 92.6)	599 ( 92.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.942	
	95% CI	0.635, 1.397	
	p-value	0.7670	
	Odds Ratio	0.933	
	95% CI	0.619, 1.406	
	p-value	0.7418	
	Relative Risk	0.938	
95% CI	0.642, 1.371		
p-value	0.7418		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.034, 0.024		
p-value	0.7417		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail disorder	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.739	
	95% CI	0.371, 1.474	
	p-value	0.3889	
	Odds Ratio	0.729	
	95% CI	0.362, 1.466	
	p-value	0.3750	
	Relative Risk	0.735	
	95% CI	0.372, 1.453	
	p-value	0.3752	
	Risk Difference	-0.008	
	95% CI	-0.025, 0.009	
	p-value	0.3731	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail ridging	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.838	
	95% CI	0.431, 1.630	
	p-value	0.6013	
	Odds Ratio	0.835	
	95% CI	0.426, 1.639	
	p-value	0.6012	
	Relative Risk	0.840	
	95% CI	0.436, 1.618	
	p-value	0.6013	
	Risk Difference	-0.005	
	95% CI	-0.022, 0.013	
	p-value	0.6008	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail toxicity	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.369	
	95% CI	0.520, 3.602	
	p-value	0.5231	
	Odds Ratio	1.431	
	95% CI	0.541, 3.782	
	p-value	0.4701	
	Relative Risk	1.424	
	95% CI	0.545, 3.719	
	p-value	0.4702	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.008, 0.017	
	p-value	0.4676	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Onycholysis	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.011	
	95% CI	0.755, 5.358	
	p-value	0.1538	
	Odds Ratio	2.013	
	95% CI	0.751, 5.395	
	p-value	0.1645	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.753, 5.280		
p-value	0.1649		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.003, 0.022		
p-value	0.1558		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Onychomadesis	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	12 ( 1.8)
	Time to Event (Month)	635 ( 97.4)
	25%-ile (95%-CI)	638 ( 98.2)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	NE ( NE, NE)
	Hazard Ratio	NE ( NE, NE)
	95% CI	NE ( NE, NE)
	p-value	NE ( NE, NE)
	Odds Ratio	
	95% CI	
	p-value	
	Relative Risk	
	95% CI	
	p-value	
	Risk Difference	
	95% CI	
	p-value	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.888	
	95% CI	0.453, 1.741	
	p-value	0.7290	
	Odds Ratio	0.883	
	95% CI	0.446, 1.748	
	p-value	0.7215	
	Relative Risk	0.886	
	95% CI	0.456, 1.722	
	p-value	0.7215	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.020, 0.014	
	p-value	0.7214	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Pruritus	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 6.9)	52 ( 8.0)
	Number of censored subjects, n (%)	607 ( 93.1)	598 ( 92.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.771	
	95% CI	0.516, 1.150	
	p-value	0.2018	
	Odds Ratio	0.853	
	95% CI	0.563, 1.291	
	p-value	0.4509	
	Relative Risk	0.863	
95% CI	0.588, 1.267		
p-value	0.4510		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.040, 0.018		
p-value	0.4505		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Rash	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	45 ( 6.9)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	605 ( 93.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.083	
	95% CI	0.725, 1.619	
	p-value	0.6970	
	Odds Ratio	1.141	
	95% CI	0.752, 1.730	
	p-value	0.5351	
	Relative Risk	1.130	
95% CI	0.768, 1.662		
p-value	0.5352		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.019, 0.037		
p-value	0.5347		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Rash maculo-papular	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.130	
	95% CI	0.614, 2.080	
	p-value	0.6929	
	Odds Ratio	1.214	
	95% CI	0.655, 2.252	
	p-value	0.5376	
	Relative Risk	1.207	
95% CI	0.664, 2.194		
p-value	0.5377		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.013, 0.025		
p-value	0.5369		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Surgical and medical procedures	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.652	
	95% CI	0.625, 4.368	
	p-value	0.3067	
	Odds Ratio	2.184	
	95% CI	0.825, 5.781	
	p-value	0.1159	
	Relative Risk	2.160	
	95% CI	0.826, 5.648	
p-value	0.1163		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.002, 0.024		
p-value	0.1066		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	243 ( 37.3)	233 ( 35.8)
	Number of censored subjects, n (%)	409 ( 62.7)	417 ( 64.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	5.4 ( 3.4, 7.4)	4.5 ( 2.8, 6.4)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.956	
	95% CI	0.798, 1.145	
	p-value	0.6263	
	Odds Ratio	1.063	
	95% CI	0.849, 1.332	
	p-value	0.5938	
	Relative Risk	1.040	
95% CI	0.901, 1.200		
p-value	0.5938		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.038, 0.067		
p-value	0.5937		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Flushing	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	24 ( 3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	626 ( 96.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.661	
	95% CI	0.351, 1.245	
	p-value	0.1964	
	Odds Ratio	0.656	
	95% CI	0.345, 1.247	
	p-value	0.1985	
Relative Risk	0.665		
95% CI	0.356, 1.239		
p-value	0.1988		
Risk Difference	-0.012		
95% CI	-0.031, 0.006		
p-value	0.1953		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hot flush	Number of subjects with events, n (%)	124 ( 19.0)	122 ( 18.8)
	Number of censored subjects, n (%)	528 ( 81.0)	528 ( 81.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (21.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.937	
	95% CI	0.730, 1.205	
	p-value	0.6135	
	Odds Ratio	1.016	
	95% CI	0.770, 1.341	
	p-value	0.9086	
	Relative Risk	1.013	
95% CI	0.809, 1.269		
p-value	0.9086		
Risk Difference	0.002		
95% CI	-0.040, 0.045		
p-value	0.9086		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	85 ( 13.0)	59 ( 9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	567 ( 87.0)	591 ( 90.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.187	
	95% CI	0.849, 1.658	
	p-value	0.3155	
	Odds Ratio	1.502	
	95% CI	1.057, 2.134	
	p-value	0.0234	
	Relative Risk	1.436	
95% CI	1.049, 1.966		
p-value	0.0238		
Risk Difference	0.040		
95% CI	0.006, 0.074		
p-value	0.0224		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypotension	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.798	
	95% CI	0.446, 1.428	
	p-value	0.4450	
	Odds Ratio	0.832	
	95% CI	0.461, 1.502	
	p-value	0.5417	
	Relative Risk	0.837	
95% CI	0.474, 1.481		
p-value	0.5417		
Risk Difference	-0.006		
95% CI	-0.026, 0.014		
p-value	0.5411		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Phlebitis		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.571, 2.288	
p-value	0.7061	
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.561, 2.289	
p-value	0.7271	
Relative Risk	1.130	
95% CI	0.569, 2.243	
p-value	0.7271	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.014, 0.020	
p-value	0.7269	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain lower	Extent of Disease (eCRF)						0.9999
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	2/518 ( 0.4)	9/518 ( 1.7)	0.172	( 0.037, 0.807)	0.0120	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	4/117 ( 3.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	7/288 ( 2.4)				
	ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	6/362 ( 1.7)				
	Age (years)						0.9999
	<65	0/243 ( 0.0)	4/232 ( 1.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	65-74	3/303 ( 1.0)	8/305 ( 2.6)	0.324	( 0.085, 1.233)	0.0823	
	>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						
	White	2/345 ( 0.6)	7/331 ( 2.1)				
	Asian	0/231 ( 0.0)	5/243 ( 2.1)				
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)				
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)				
	Geographical region						
	North America	2/125 ( 1.6)	4/117 ( 3.4)				
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	5/242 ( 2.1)				
	Rest of the World	1/297 ( 0.3)	4/291 ( 1.4)				
	PSA at Baseline						
	PSA < median	2/316 ( 0.6)	7/333 ( 2.1)				
	PSA >= median	1/336 ( 0.3)	6/316 ( 1.9)				
	ECOG at Baseline						0.9495
	0	2/466 ( 0.4)	9/461 ( 2.0)	0.163	( 0.035, 0.766)	0.0092	
	1	1/186 ( 0.5)	4/187 ( 2.1)	0.238	( 0.027, 2.127)	0.1621	
	Gleason score						0.9935
	<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	3/506 ( 0.6)	10/512 ( 2.0)	0.242	( 0.066, 0.890)	0.0210	
	Metastases at initial diagnosis						0.9996
	Yes	3/559 ( 0.5)	13/562 ( 2.3)	0.182	( 0.051, 0.645)	0.0032	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.1038
	Yes	1/498 ( 0.2)	11/506 ( 2.2)	0.070	( 0.009, 0.548)	0.0010	
	No	2/154 ( 1.3)	2/144 ( 1.4)	0.815	( 0.113, 5.861)	0.8384	
	High risk disease						0.7174
	Yes	2/453 ( 0.4)	10/457 ( 2.2)	0.154	( 0.033, 0.714)	0.0064	
	No	1/199 ( 0.5)	3/193 ( 1.6)	0.273	( 0.028, 2.655)	0.2315	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.1.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
		N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	p-Value
SOC: Gastrointestinal disorders - Concomitant statin use						
PT: Abdominal pain lower						
	Yes	1/469 ( 0.2)	7/480 ( 1.5)			
	No	2/183 ( 1.1)	6/170 ( 3.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Face oedema	Extent of Disease (eCRF)						0.9840
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	7/518 ( 1.4)	2.459	( 1.024, 5.902)	0.0374	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)	1.943	( 0.176, 21.476)	0.5811	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3705
	ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	2/288 ( 0.7)	4.432	( 0.957, 20.526)	0.0372	
	ALP >= ULN	12/362 ( 3.3)	6/362 ( 1.7)	1.805	( 0.673, 4.839)	0.2341	
	Age (years)						0.6047
	<65	10/243 ( 4.1)	2/232 ( 0.9)	4.385	( 0.958, 20.081)	0.0375	
	65-74	11/303 ( 3.6)	6/305 ( 2.0)	1.798	( 0.664, 4.869)	0.2419	
	>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						0.9999
	White	6/345 ( 1.7)	2/331 ( 0.6)	2.514	( 0.504, 12.549)	0.2449	
	Asian	15/231 ( 6.5)	6/243 ( 2.5)	2.620	( 1.015, 6.760)	0.0386	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.6383
	North America	2/125 ( 1.6)	2/117 ( 1.7)	0.748	( 0.102, 5.475)	0.7742	
	Asia Pacific	15/230 ( 6.5)	6/242 ( 2.5)	2.625	( 1.018, 6.773)	0.0381	
	Rest of the World	4/297 ( 1.3)	0/291 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	PSA at Baseline						0.1674
	PSA < median	9/316 ( 2.8)	6/333 ( 1.8)	1.432	( 0.507, 4.041)	0.4953	
	PSA >= median	12/336 ( 3.6)	2/316 ( 0.6)	5.675	( 1.270, 25.360)	0.0102	
	ECOG at Baseline						0.8807
	0	15/466 ( 3.2)	6/461 ( 1.3)	2.380	( 0.921, 6.148)	0.0650	
	1	6/186 ( 3.2)	2/187 ( 1.1)	2.727	( 0.548, 13.556)	0.2015	
	Gleason score						0.9873
	<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	19/506 ( 3.8)	7/512 ( 1.4)	2.592	( 1.087, 6.182)	0.0259	
	Metastases at initial diagnosis						0.9885
	Yes	19/559 ( 3.4)	8/562 ( 1.4)	2.270	( 0.991, 5.196)	0.0461	
	No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.3027
	Yes	14/498 ( 2.8)	7/506 ( 1.4)	1.892	( 0.761, 4.704)	0.1630	
	No	7/154 ( 4.5)	1/144 ( 0.7)	6.495	( 0.798, 52.849)	0.0440	
	High risk disease						0.2885
	Yes	14/453 ( 3.1)	7/457 ( 1.5)	1.878	( 0.755, 4.668)	0.1683	
	No	7/199 ( 3.5)	1/193 ( 0.5)	6.683	( 0.821, 54.387)	0.0400	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Face oedema	Concomitant statin use						0.9886
	Yes	17/469 ( 3.6)	8/480 ( 1.7)	2.073	( 0.893, 4.815)	0.0829	
	No	4/183 ( 2.2)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Immune system disorders	Extent of Disease (eCRF)						0.5752
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	22/518 ( 4.2)	5/518 ( 1.0)	4.075	( 1.540, 10.782)	0.0022	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	3/117 ( 2.6)	1.432	( 0.340, 6.040)	0.6226	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9648
	ALP < ULN	12/290 ( 4.1)	4/288 ( 1.4)	2.775	( 0.893, 8.617)	0.0654	
	ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	5/362 ( 1.4)	2.612	( 0.943, 7.236)	0.0553	
	Age (years)						0.9982
	<65	11/243 ( 4.5)	4/232 ( 1.7)	2.229	( 0.705, 7.053)	0.1616	
	65-74	13/303 ( 4.3)	5/305 ( 1.6)	2.425	( 0.863, 6.818)	0.0827	
	>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						0.4072
	White	20/345 ( 5.8)	3/331 ( 0.9)	5.812	( 1.722, 19.615)	0.0013	
	Asian	7/231 ( 3.0)	5/243 ( 2.1)	1.299	( 0.410, 4.114)	0.6551	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.1676
	North America	6/125 ( 4.8)	3/117 ( 2.6)	1.641	( 0.407, 6.622)	0.4823	
	Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	5/242 ( 2.1)	1.309	( 0.414, 4.141)	0.6463	
	Rest of the World	14/297 ( 4.7)	1/291 ( 0.3)	12.585	( 1.651, 95.950)	0.0017	
	PSA at Baseline						0.3363
	PSA < median	16/316 ( 5.1)	4/333 ( 1.2)	3.809	( 1.270, 11.419)	0.0103	
	PSA >= median	11/336 ( 3.3)	5/316 ( 1.6)	1.863	( 0.644, 5.396)	0.2437	
	ECOG at Baseline						0.9879
	0	23/466 ( 4.9)	9/461 ( 2.0)	2.296	( 1.059, 4.976)	0.0303	
	1	4/186 ( 2.2)	0/187 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Gleason score						0.0772
	<8	2/122 ( 1.6)	3/118 ( 2.5)	0.521	( 0.086, 3.165)	0.4712	
	>=8	23/506 ( 4.5)	6/512 ( 1.2)	3.583	( 1.456, 8.818)	0.0030	
	Metastases at initial diagnosis						0.9715
	Yes	24/559 ( 4.3)	8/562 ( 1.4)	2.686	( 1.203, 5.997)	0.0122	
	No	3/ 86 ( 3.5)	1/ 82 ( 1.2)	2.684	( 0.278, 25.902)	0.3743	
	High volume disease						0.6538
	Yes	17/498 ( 3.4)	5/506 ( 1.0)	2.968	( 1.090, 8.083)	0.0257	
	No	10/154 ( 6.5)	4/144 ( 2.8)	2.256	( 0.707, 7.204)	0.1579	
	High risk disease						0.0552
	Yes	19/453 ( 4.2)	3/457 ( 0.7)	5.427	( 1.600, 18.405)	0.0023	
	No	8/199 ( 4.0)	6/193 ( 3.1)	1.255	( 0.435, 3.624)	0.6735	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Immune system disorders	Concomitant statin use						
	Yes	20/469 ( 4.3)	9/480 ( 1.9)	2.011	( 0.912, 4.435)	0.0775	0.9871
No	7/183 ( 3.8)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Infections and infestations - Extent of Disease (eCRF)							0.9091
PT:Cellulitis							
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	9/518 ( 1.7)	0.315	( 0.085, 1.165)	0.0675	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	4/117 ( 3.4)	0.383	( 0.069, 2.114)	0.2533	
ALP Stratification Factor (eCRF)							
	ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	8/288 ( 2.8)				
	ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	5/362 ( 1.4)				
Age (years)							
	<65	3/243 ( 1.2)	6/232 ( 2.6)				
	65-74	1/303 ( 0.3)	4/305 ( 1.3)				
	>=75	1/106 ( 0.9)	3/113 ( 2.7)				
Race							
	White	2/345 ( 0.6)	7/331 ( 2.1)				
	Asian	3/231 ( 1.3)	5/243 ( 2.1)				
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)				
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)				
Geographical region							
	North America	1/125 ( 0.8)	6/117 ( 5.1)				
	Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	5/242 ( 2.1)				
	Rest of the World	1/297 ( 0.3)	2/291 ( 0.7)				
PSA at Baseline							0.1040
	PSA < median	1/316 ( 0.3)	9/333 ( 2.7)	0.103	( 0.013, 0.821)	0.0087	
	PSA >= median	4/336 ( 1.2)	4/316 ( 1.3)	0.736	( 0.181, 2.991)	0.6670	
ECOG at Baseline							0.2986
	0	4/466 ( 0.9)	7/461 ( 1.5)	0.502	( 0.146, 1.729)	0.2658	
	1	1/186 ( 0.5)	6/187 ( 3.2)	0.121	( 0.014, 1.020)	0.0215	
Gleason score							0.9916
	<8	0/122 ( 0.0)	3/118 ( 2.5)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	5/506 ( 1.0)	9/512 ( 1.8)	0.491	( 0.163, 1.479)	0.1973	
Metastases at initial diagnosis							0.9901
	Yes	5/559 ( 0.9)	11/562 ( 2.0)	0.394	( 0.136, 1.142)	0.0757	
	No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease							0.9908
	Yes	5/498 ( 1.0)	8/506 ( 1.6)	0.512	( 0.165, 1.586)	0.2378	
	No	0/154 ( 0.0)	5/144 ( 3.5)	NE	( NE, NE)	NE	
High risk disease							0.9895
	Yes	5/453 ( 1.1)	7/457 ( 1.5)	0.613	( 0.192, 1.952)	0.4031	
	No	0/199 ( 0.0)	6/193 ( 3.1)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Infections and infestations - Concomitant statin use							0.8343
PT:Cellulitis	Yes	4/469 ( 0.9)	11/480 ( 2.3)	0.302	( 0.095, 0.960)	0.0320	
	No	1/183 ( 0.5)	2/170 ( 1.2)	0.416	( 0.037, 4.637)	0.4623	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	Extent of Disease (eCRF)						0.9519
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	17/518 ( 3.3)	26/518 ( 5.0)	0.530	( 0.286, 0.983)	0.0407	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	4/111 ( 3.6)	8/117 ( 6.8)	0.453	( 0.135, 1.515)	0.1874	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.7338
	ALP < ULN	7/290 ( 2.4)	13/288 ( 4.5)	0.436	( 0.173, 1.100)	0.0709	
	ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
	Age (years)						0.6898
	<65	7/243 ( 2.9)	12/232 ( 5.2)	0.460	( 0.180, 1.175)	0.0963	
	65-74	11/303 ( 3.6)	14/305 ( 4.6)	0.638	( 0.287, 1.419)	0.2670	
	>=75	4/106 ( 3.8)	9/113 ( 8.0)	0.392	( 0.118, 1.295)	0.1121	
	Race						0.6269
	White	10/345 ( 2.9)	19/331 ( 5.7)	0.394	( 0.182, 0.854)	0.0146	
	Asian	9/231 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.819	( 0.331, 2.028)	0.6660	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
	Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	3/ 48 ( 6.3)	0.623	( 0.104, 3.734)	0.6011	
	Geographical region						0.2985
	North America	8/125 ( 6.4)	11/117 ( 9.4)	0.598	( 0.239, 1.497)	0.2673	
	Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
	Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.722)	0.0057	
	PSA at Baseline						0.3450
	PSA < median	14/316 ( 4.4)	19/333 ( 5.7)	0.640	( 0.319, 1.282)	0.2044	
	PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
	ECOG at Baseline						0.8252
	0	11/466 ( 2.4)	19/461 ( 4.1)	0.483	( 0.229, 1.020)	0.0514	
	1	11/186 ( 5.9)	16/187 ( 8.6)	0.545	( 0.251, 1.185)	0.1201	
	Gleason score						0.3198
	<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	
	>=8	19/506 ( 3.8)	25/512 ( 4.9)	0.624	( 0.341, 1.140)	0.1216	
	Metastases at initial diagnosis						0.3314
	Yes	18/559 ( 3.2)	31/562 ( 5.5)	0.485	( 0.270, 0.871)	0.0134	
	No	4/ 86 ( 4.7)	3/ 82 ( 3.7)	1.023	( 0.226, 4.631)	0.9760	
	High volume disease						0.8526
	Yes	19/498 ( 3.8)	31/506 ( 6.1)	0.504	( 0.283, 0.897)	0.0177	
	No	3/154 ( 1.9)	4/144 ( 2.8)	0.611	( 0.136, 2.750)	0.5168	
	High risk disease						0.2568
	Yes	18/453 ( 4.0)	24/457 ( 5.3)	0.621	( 0.335, 1.151)	0.1269	
	No	4/199 ( 2.0)	11/193 ( 5.7)	0.295	( 0.093, 0.932)	0.0273	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	Concomitant statin use						0.4656
	Yes	13/469 ( 2.8)	18/480 ( 3.8)	0.631	( 0.308, 1.293)	0.2046	
	No	9/183 ( 4.9)	17/170 ( 10.0)	0.401	( 0.177, 0.904)	0.0228	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	Extent of Disease (eCRF)						0.9541
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	1/ 15 ( 6.7)	1.253	( 0.114, 13.820)	0.8536	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	96/518 ( 18.5)	66/518 ( 12.7)	1.440	( 1.052, 1.972)	0.0221	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	23/111 ( 20.7)	18/117 ( 15.4)	1.275	( 0.686, 2.370)	0.4406	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1218
	ALP < ULN	59/290 ( 20.3)	33/288 ( 11.5)	1.784	( 1.164, 2.734)	0.0070	
	ALP >= ULN	62/362 ( 17.1)	52/362 ( 14.4)	1.134	( 0.783, 1.642)	0.5038	
	Age (years)						0.0574
	<65	30/243 ( 12.3)	17/232 ( 7.3)	1.621	( 0.892, 2.944)	0.1095	
	65-74	73/303 ( 24.1)	44/305 ( 14.4)	1.699	( 1.168, 2.472)	0.0050	
	>=75	18/106 ( 17.0)	24/113 ( 21.2)	0.742	( 0.401, 1.371)	0.3387	
	Race						0.8278
	White	49/345 ( 14.2)	36/331 ( 10.9)	1.221	( 0.793, 1.881)	0.3637	
	Asian	60/231 ( 26.0)	43/243 ( 17.7)	1.505	( 1.016, 2.228)	0.0397	
	Black or African American	5/ 26 ( 19.2)	3/ 28 ( 10.7)	1.565	( 0.366, 6.703)	0.5428	
	Other or not reported	7/ 50 ( 14.0)	3/ 48 ( 6.3)	2.335	( 0.603, 9.032)	0.2051	
	Geographical region						0.6945
	North America	25/125 ( 20.0)	20/117 ( 17.1)	1.106	( 0.612, 1.998)	0.7366	
	Asia Pacific	60/230 ( 26.1)	43/242 ( 17.8)	1.507	( 1.018, 2.231)	0.0390	
	Rest of the World	36/297 ( 12.1)	22/291 ( 7.6)	1.506	( 0.884, 2.565)	0.1293	
	PSA at Baseline						0.1969
	PSA < median	69/316 ( 21.8)	44/333 ( 13.2)	1.651	( 1.130, 2.412)	0.0088	
	PSA >= median	52/336 ( 15.5)	41/316 ( 13.0)	1.149	( 0.762, 1.733)	0.5069	
	ECOG at Baseline						0.8379
	0	82/466 ( 17.6)	56/461 ( 12.1)	1.460	( 1.039, 2.053)	0.0281	
	1	39/186 ( 21.0)	28/187 ( 15.0)	1.248	( 0.765, 2.036)	0.3748	
	Gleason score						0.3505
	<8	15/122 ( 12.3)	13/118 ( 11.0)	1.048	( 0.497, 2.210)	0.9009	
	>=8	103/506 ( 20.4)	65/512 ( 12.7)	1.587	( 1.163, 2.167)	0.0033	
	Metastases at initial diagnosis						0.1822
	Yes	101/559 ( 18.1)	75/562 ( 13.3)	1.316	( 0.975, 1.776)	0.0716	
	No	18/ 86 ( 20.9)	7/ 82 ( 8.5)	2.519	( 1.051, 6.038)	0.0319	
	High volume disease						0.0637
	Yes	93/498 ( 18.7)	75/506 ( 14.8)	1.219	( 0.898, 1.654)	0.2035	
	No	28/154 ( 18.2)	10/144 ( 6.9)	2.657	( 1.290, 5.472)	0.0058	
	High risk disease						0.1111
	Yes	97/453 ( 21.4)	61/457 ( 13.3)	1.570	( 1.138, 2.165)	0.0056	
	No	24/199 ( 12.1)	24/193 ( 12.4)	0.953	( 0.541, 1.680)	0.8680	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.1.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	Concomitant statin use						0.0689
	Yes	84/469 ( 17.9)	51/480 ( 10.6)	1.697	( 1.198, 2.404)	0.0026	
	No	37/183 ( 20.2)	34/170 ( 20.0)	0.944	( 0.592, 1.507)	0.8105	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	Extent of Disease (eCRF)						0.8561
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	7/518 ( 1.4)	17/518 ( 3.3)	0.290	( 0.119, 0.707)	0.0038	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	5/117 ( 4.3)	0.164	( 0.019, 1.421)	0.0623	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1398
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	13/288 ( 4.5)	0.116	( 0.026, 0.518)	0.0007	
	ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	9/362 ( 2.5)	0.444	( 0.155, 1.273)	0.1215	
	Age (years)						0.8469
	<65	4/243 ( 1.6)	8/232 ( 3.4)	0.322	( 0.096, 1.079)	0.0535	
	65-74	3/303 ( 1.0)	10/305 ( 3.3)	0.228	( 0.062, 0.839)	0.0155	
	>=75	1/106 ( 0.9)	4/113 ( 3.5)	0.173	( 0.019, 1.608)	0.0854	
	Race						0.9583
	White	6/345 ( 1.7)	13/331 ( 3.9)	0.318	( 0.120, 0.845)	0.0156	
	Asian	0/231 ( 0.0)	8/243 ( 3.3)	NE	( NE, NE)	NE	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	1/ 50 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	0.669	( 0.041, 10.945)	0.7765	
	Geographical region						0.9910
	North America	5/125 ( 4.0)	8/117 ( 6.8)	0.404	( 0.130, 1.257)	0.1065	
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	8/242 ( 3.3)	NE	( NE, NE)	NE	
	Rest of the World	3/297 ( 1.0)	6/291 ( 2.1)	0.336	( 0.083, 1.357)	0.1087	
	PSA at Baseline						0.1279
	PSA < median	3/316 ( 0.9)	16/333 ( 4.8)	0.141	( 0.041, 0.487)	0.0003	
	PSA >= median	5/336 ( 1.5)	6/316 ( 1.9)	0.579	( 0.174, 1.923)	0.3667	
	ECOG at Baseline						0.3614
	0	7/466 ( 1.5)	16/461 ( 3.5)	0.314	( 0.128, 0.769)	0.0076	
	1	1/186 ( 0.5)	6/187 ( 3.2)	0.124	( 0.015, 1.044)	0.0234	
	Gleason score						0.1451
	<8	2/122 ( 1.6)	1/118 ( 0.8)	1.330	( 0.121, 14.672)	0.8151	
	>=8	6/506 ( 1.2)	19/512 ( 3.7)	0.223	( 0.088, 0.565)	0.0006	
	Metastases at initial diagnosis						0.9877
	Yes	8/559 ( 1.4)	20/562 ( 3.6)	0.286	( 0.125, 0.655)	0.0017	
	No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.0132
	Yes	3/498 ( 0.6)	19/506 ( 3.8)	0.111	( 0.033, 0.380)	<.0001	
	No	5/154 ( 3.2)	3/144 ( 2.1)	1.225	( 0.291, 5.156)	0.7820	
	High risk disease						0.0441
	Yes	3/453 ( 0.7)	17/457 ( 3.7)	0.119	( 0.034, 0.410)	<.0001	
	No	5/199 ( 2.5)	5/193 ( 2.6)	0.782	( 0.225, 2.718)	0.6979	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	Concomitant statin use						0.7791
	Yes	5/469 ( 1.1)	15/480 ( 3.1)	0.251	( 0.090, 0.699)	0.0044	
	No	3/183 ( 1.6)	7/170 ( 4.1)	0.286	( 0.074, 1.113)	0.0546	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Nervous system disorders - PT: Spinal cord compression	Extent of Disease (eCRF)						1.0000
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	7/518 ( 1.4)	0.480	( 0.140, 1.648)	0.2334	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	3/117 ( 2.6)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9925
	ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	10/362 ( 2.8)	0.224	( 0.061, 0.823)	0.0140	
	Age (years)						
	<65	1/243 ( 0.4)	6/232 ( 2.6)				
	65-74	3/303 ( 1.0)	2/305 ( 0.7)				
	>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)				
	Race						
	White	2/345 ( 0.6)	6/331 ( 1.8)				
	Asian	0/231 ( 0.0)	4/243 ( 1.6)				
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)				
	Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)				
	Geographical region						
	North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)				
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	4/242 ( 1.7)				
	Rest of the World	3/297 ( 1.0)	5/291 ( 1.7)				
	PSA at Baseline						
	PSA < median	2/316 ( 0.6)	5/333 ( 1.5)				
	PSA >= median	2/336 ( 0.6)	5/316 ( 1.6)				
	ECOG at Baseline						
	0	1/466 ( 0.2)	6/461 ( 1.3)				
	1	3/186 ( 1.6)	4/187 ( 2.1)				
	Gleason score						0.4825
	<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.744	( 0.047, 11.910)	0.8341	
	>=8	3/506 ( 0.6)	9/512 ( 1.8)	0.279	( 0.075, 1.035)	0.0417	
	Metastases at initial diagnosis						0.9997
	Yes	4/559 ( 0.7)	10/562 ( 1.8)	0.324	( 0.101, 1.038)	0.0457	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.9996
	Yes	4/498 ( 0.8)	10/506 ( 2.0)	0.321	( 0.100, 1.030)	0.0442	
	No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High risk disease						0.9921
	Yes	3/453 ( 0.7)	10/457 ( 2.2)	0.240	( 0.066, 0.878)	0.0194	
	No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Nervous system disorders - PT: Spinal cord compression	Concomitant statin use						0.8762
	Yes	3/469 ( 0.6)	8/480 ( 1.7)	0.315	( 0.083, 1.194)	0.0730	
	No	1/183 ( 0.5)	2/170 ( 1.2)	0.353	( 0.032, 3.906)	0.3747	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary retention							0.7842
Extent of Disease (eCRF)							
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY		0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES		14/518 ( 2.7)	22/518 ( 4.2)	0.513	( 0.261, 1.009)	0.0490	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES		2/111 ( 1.8)	6/117 ( 5.1)	0.265	( 0.053, 1.321)	0.0821	
ALP Stratification Factor (eCRF)							
ALP < ULN		4/290 ( 1.4)	13/288 ( 4.5)	0.246	( 0.080, 0.758)	0.0083	0.1985
ALP >= ULN		12/362 ( 3.3)	15/362 ( 4.1)	0.620	( 0.287, 1.341)	0.2206	
Age (years)							
<65		3/243 ( 1.2)	11/232 ( 4.7)	0.195	( 0.054, 0.704)	0.0056	0.2869
65-74		9/303 ( 3.0)	13/305 ( 4.3)	0.599	( 0.254, 1.412)	0.2364	
>=75		4/106 ( 3.8)	4/113 ( 3.5)	0.715	( 0.176, 2.908)	0.6374	
Race							
White		11/345 ( 3.2)	19/331 ( 5.7)	0.415	( 0.196, 0.878)	0.0178	0.8445
Asian		4/231 ( 1.7)	4/243 ( 1.6)	1.007	( 0.251, 4.040)	0.9919	
Black or African American		0/ 26 ( 0.0)	3/ 28 ( 10.7)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported		1/ 50 ( 2.0)	2/ 48 ( 4.2)	0.309	( 0.026, 3.600)	0.3246	
Geographical region							
North America		7/125 ( 5.6)	10/117 ( 8.5)	0.512	( 0.192, 1.363)	0.1728	0.3783
Asia Pacific		4/230 ( 1.7)	4/242 ( 1.7)	1.010	( 0.252, 4.051)	0.9886	
Rest of the World		5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.250	( 0.089, 0.702)	0.0046	
PSA at Baseline							
PSA < median		11/316 ( 3.5)	18/333 ( 5.4)	0.507	( 0.238, 1.078)	0.0722	0.5938
PSA >= median		5/336 ( 1.5)	10/316 ( 3.2)	0.391	( 0.132, 1.160)	0.0801	
ECOG at Baseline							
0		12/466 ( 2.6)	18/461 ( 3.9)	0.548	( 0.263, 1.145)	0.1045	0.3949
1		4/186 ( 2.2)	10/187 ( 5.3)	0.282	( 0.087, 0.910)	0.0244	
Gleason score							
<8		3/122 ( 2.5)	3/118 ( 2.5)	0.715	( 0.143, 3.573)	0.6811	0.4862
>=8		13/506 ( 2.6)	24/512 ( 4.7)	0.441	( 0.223, 0.872)	0.0157	
Metastases at initial diagnosis							
Yes		12/559 ( 2.1)	23/562 ( 4.1)	0.416	( 0.206, 0.842)	0.0119	0.5926
No		4/ 86 ( 4.7)	5/ 82 ( 6.1)	0.614	( 0.163, 2.305)	0.4655	
High volume disease							
Yes		12/498 ( 2.4)	26/506 ( 5.1)	0.366	( 0.183, 0.729)	0.0029	0.1247
No		4/154 ( 2.6)	2/144 ( 1.4)	1.540	( 0.277, 8.546)	0.6190	
High risk disease							
Yes		11/453 ( 2.4)	24/457 ( 5.3)	0.360	( 0.175, 0.741)	0.0038	0.1822
No		5/199 ( 2.5)	4/193 ( 2.1)	0.994	( 0.264, 3.738)	0.9930	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - Concomitant statin use							0.4251
PT:Urinary retention							
	Yes	10/469 ( 2.1)	21/480 ( 4.4)	0.413	( 0.193, 0.881)	0.0183	
	No	6/183 ( 3.3)	7/170 ( 4.1)	0.582	( 0.194, 1.746)	0.3284	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion	Extent of Disease (eCRF)						0.8227
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	12/518 ( 2.3)	0.358	( 0.123, 1.040)	0.0494	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.811	( 0.051, 13.013)	0.8822	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9307
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	5/288 ( 1.7)	0.282	( 0.051, 1.545)	0.1233	
	ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	9/362 ( 2.5)	0.398	( 0.122, 1.302)	0.1150	
	Age (years)						
	<65	1/243 ( 0.4)	3/232 ( 1.3)				
	65-74	2/303 ( 0.7)	7/305 ( 2.3)				
	>=75	3/106 ( 2.8)	4/113 ( 3.5)				
	Race						0.7926
	White	1/345 ( 0.3)	5/331 ( 1.5)	0.118	( 0.013, 1.088)	0.0288	
	Asian	5/231 ( 2.2)	8/243 ( 3.3)	0.609	( 0.199, 1.870)	0.3818	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9538
	North America	1/125 ( 0.8)	2/117 ( 1.7)	0.000	( 0.000, NE)	0.1601	
	Asia Pacific	5/230 ( 2.2)	8/242 ( 3.3)	0.611	( 0.199, 1.875)	0.3848	
	Rest of the World	0/297 ( 0.0)	4/291 ( 1.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	PSA at Baseline						0.5298
	PSA < median	5/316 ( 1.6)	10/333 ( 3.0)	0.436	( 0.145, 1.315)	0.1305	
	PSA >= median	1/336 ( 0.3)	4/316 ( 1.3)	0.184	( 0.020, 1.674)	0.0933	
	ECOG at Baseline						0.6664
	0	4/466 ( 0.9)	8/461 ( 1.7)	0.464	( 0.139, 1.548)	0.2008	
	1	2/186 ( 1.1)	6/187 ( 3.2)	0.237	( 0.047, 1.207)	0.0613	
	Gleason score						0.9920
	<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	6/506 ( 1.2)	12/512 ( 2.3)	0.427	( 0.157, 1.159)	0.0858	
	Metastases at initial diagnosis						0.9997
	Yes	6/559 ( 1.1)	14/562 ( 2.5)	0.363	( 0.137, 0.958)	0.0331	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.9902
	Yes	6/498 ( 1.2)	11/506 ( 2.2)	0.459	( 0.166, 1.267)	0.1240	
	No	0/154 ( 0.0)	3/144 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	High risk disease						0.9890
	Yes	6/453 ( 1.3)	10/457 ( 2.2)	0.502	( 0.179, 1.407)	0.1819	
	No	0/199 ( 0.0)	4/193 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

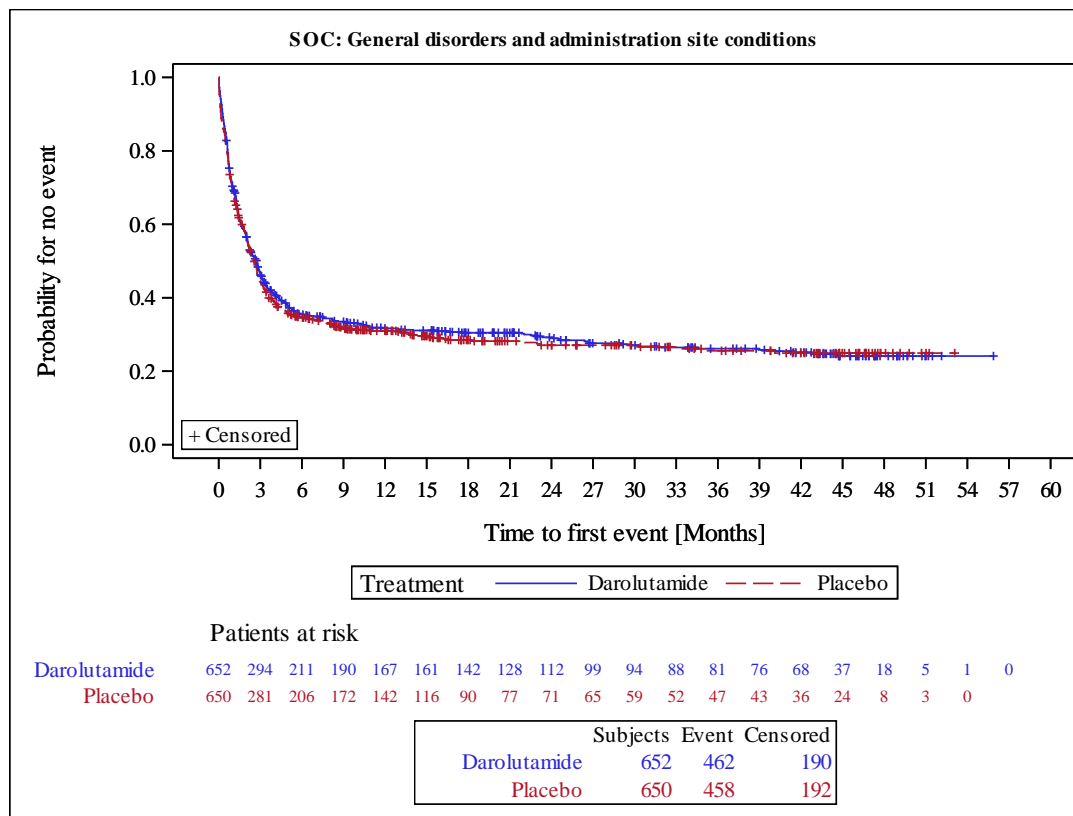
System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion							0.4084
Concomitant statin use							
Yes		3/469 ( 0.6)	10/480 ( 2.1)	0.282	( 0.077, 1.026)	0.0403	
No		3/183 ( 1.6)	4/170 ( 2.4)	0.560	( 0.122, 2.562)	0.4486	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



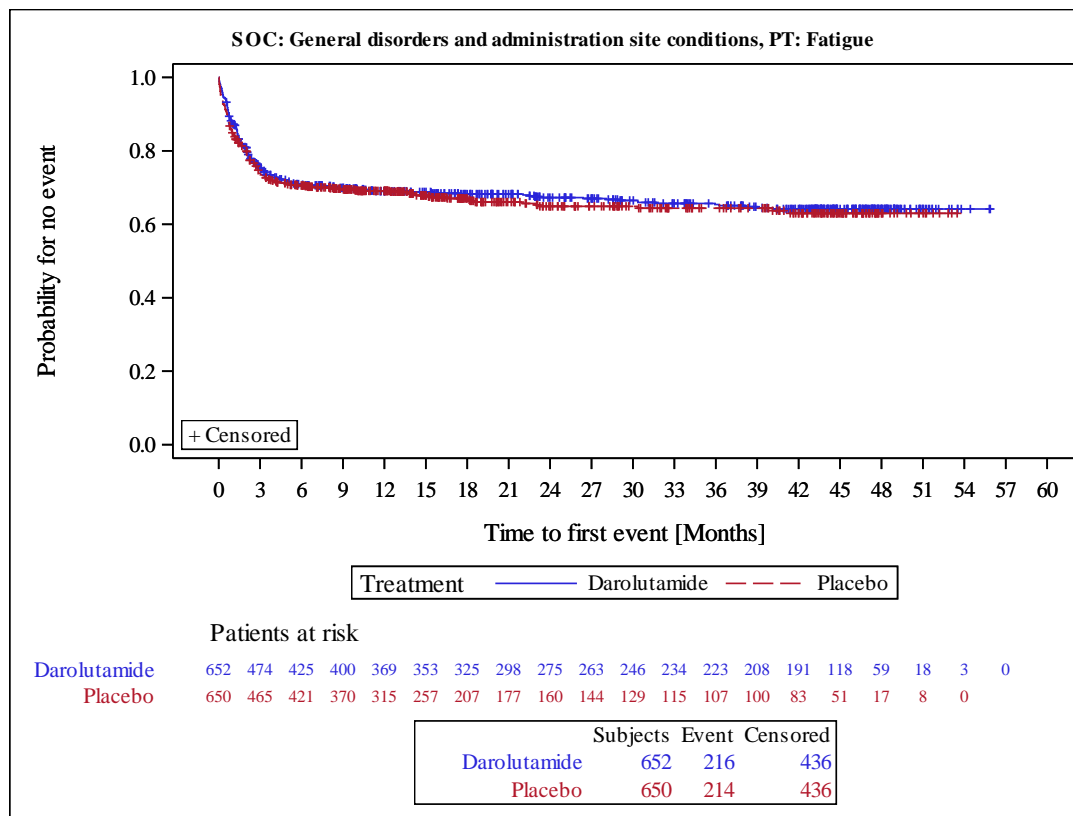
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

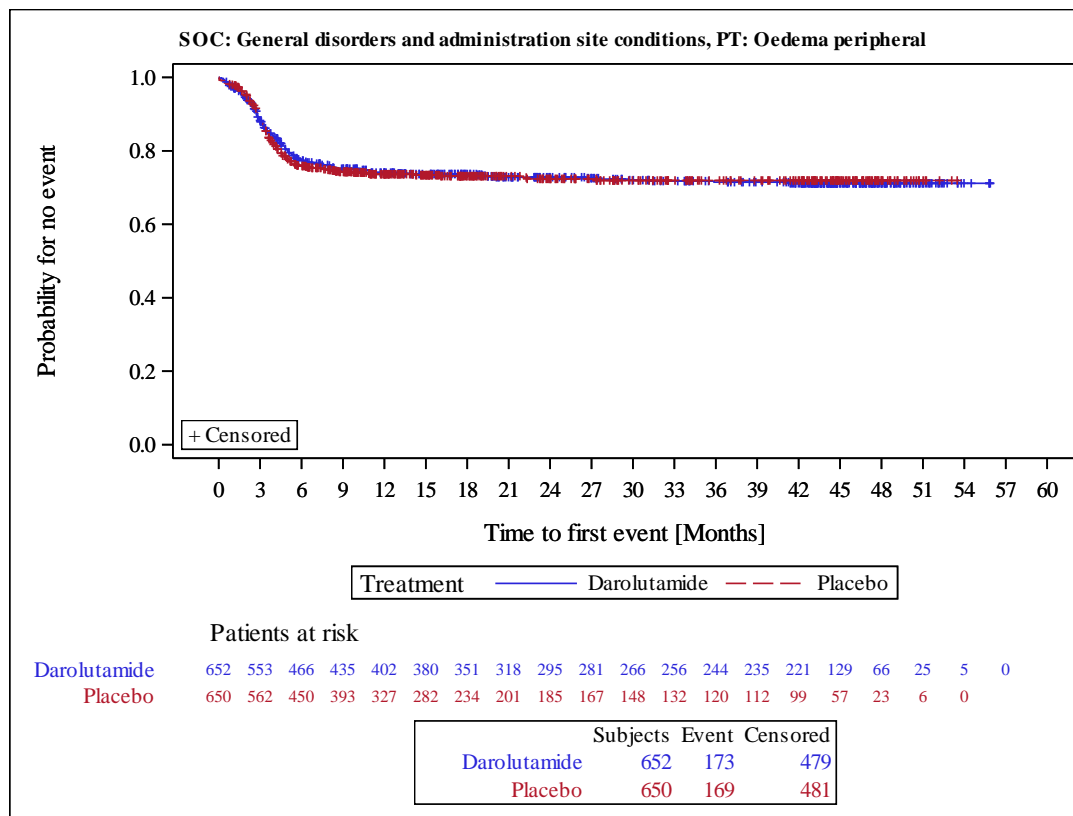


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

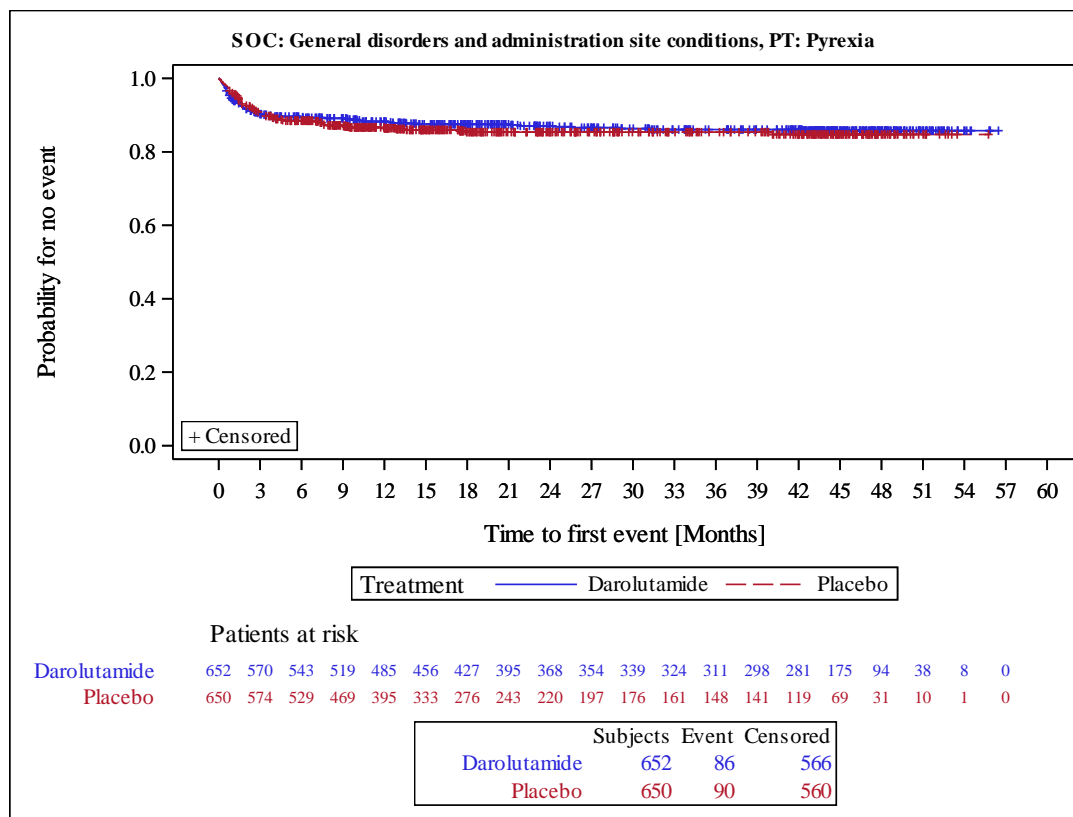


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

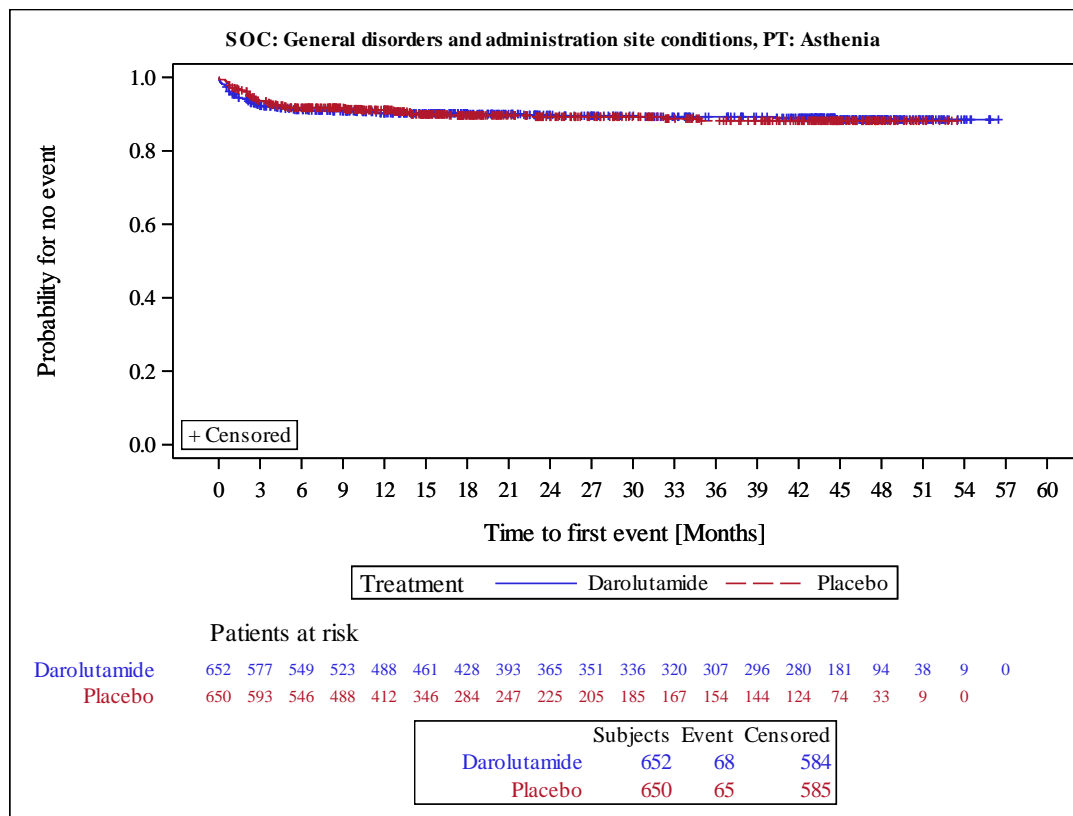


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

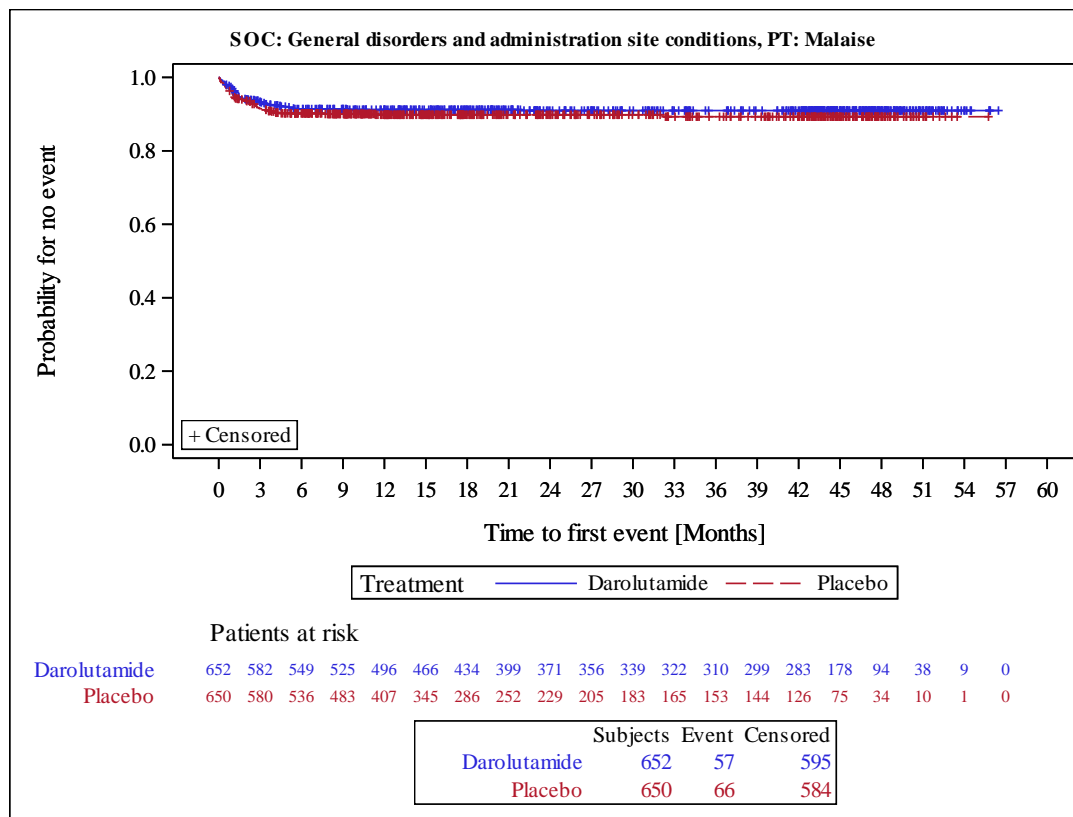


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

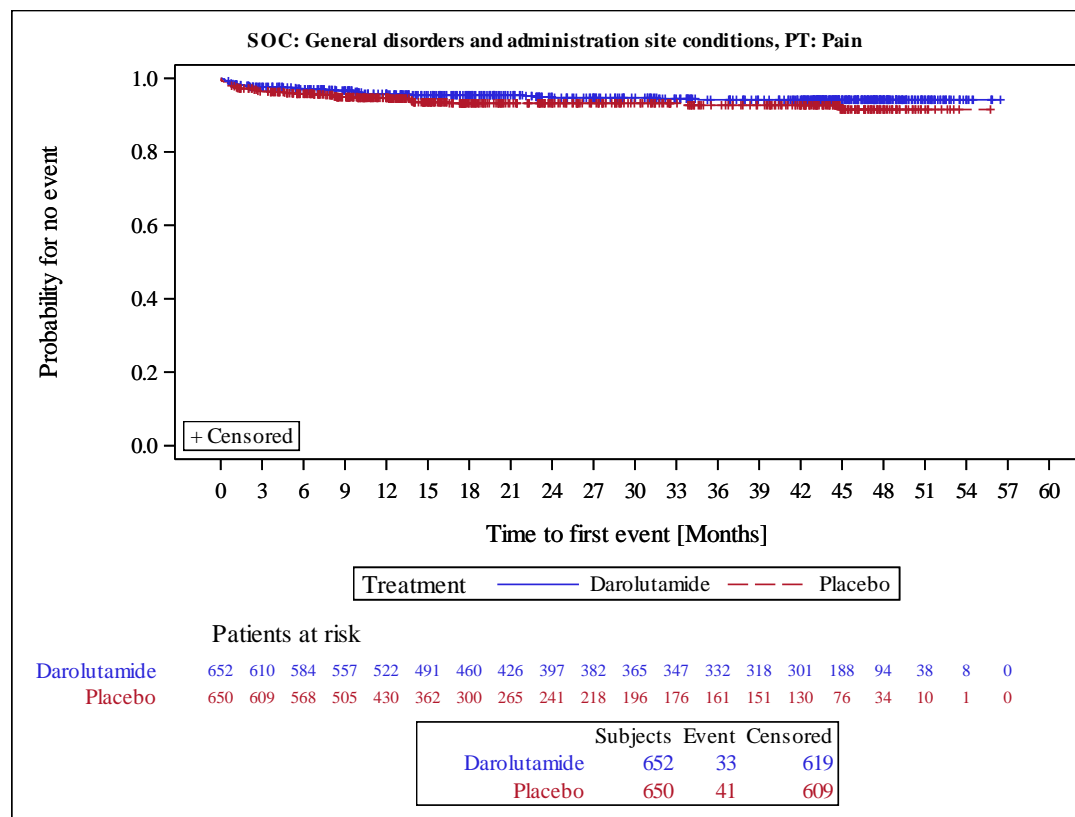


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

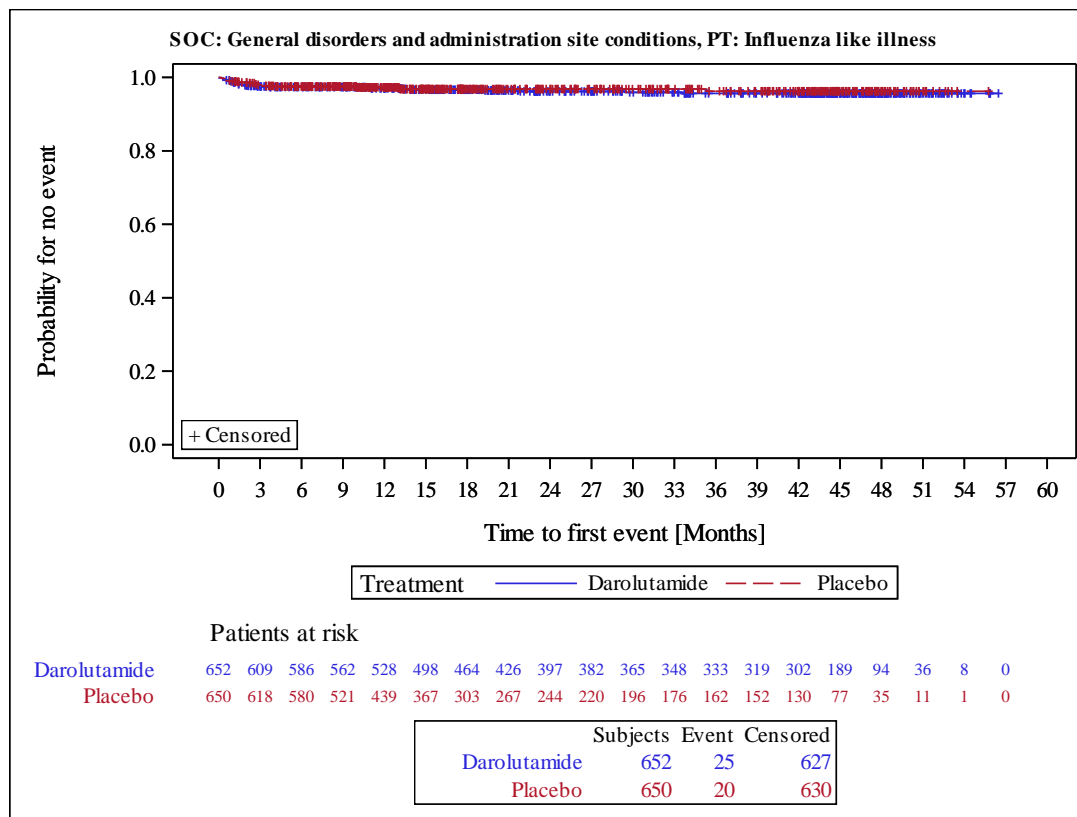


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

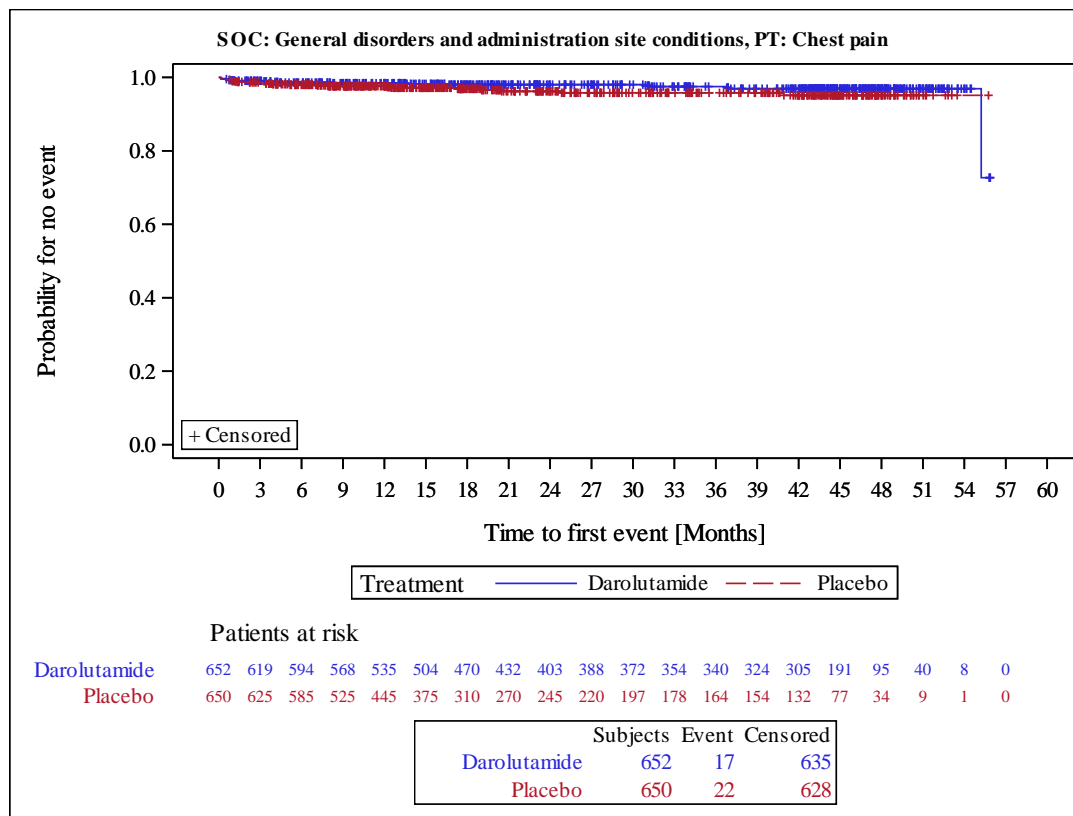


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



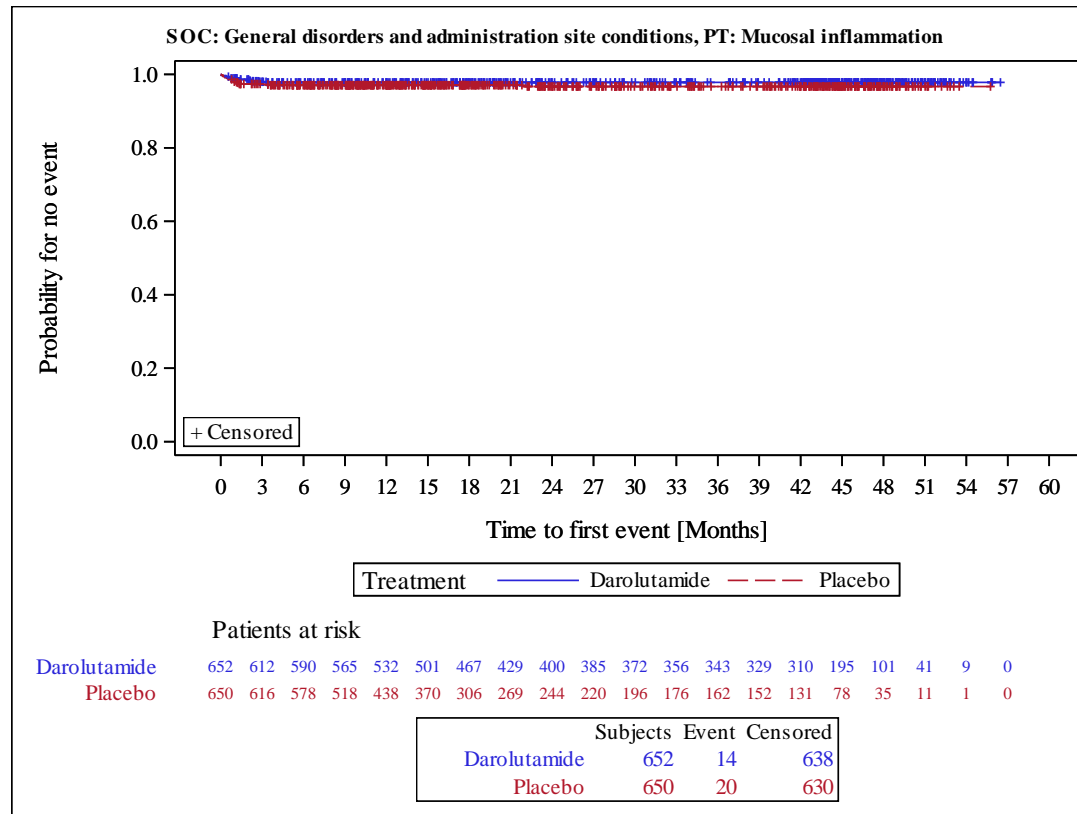
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

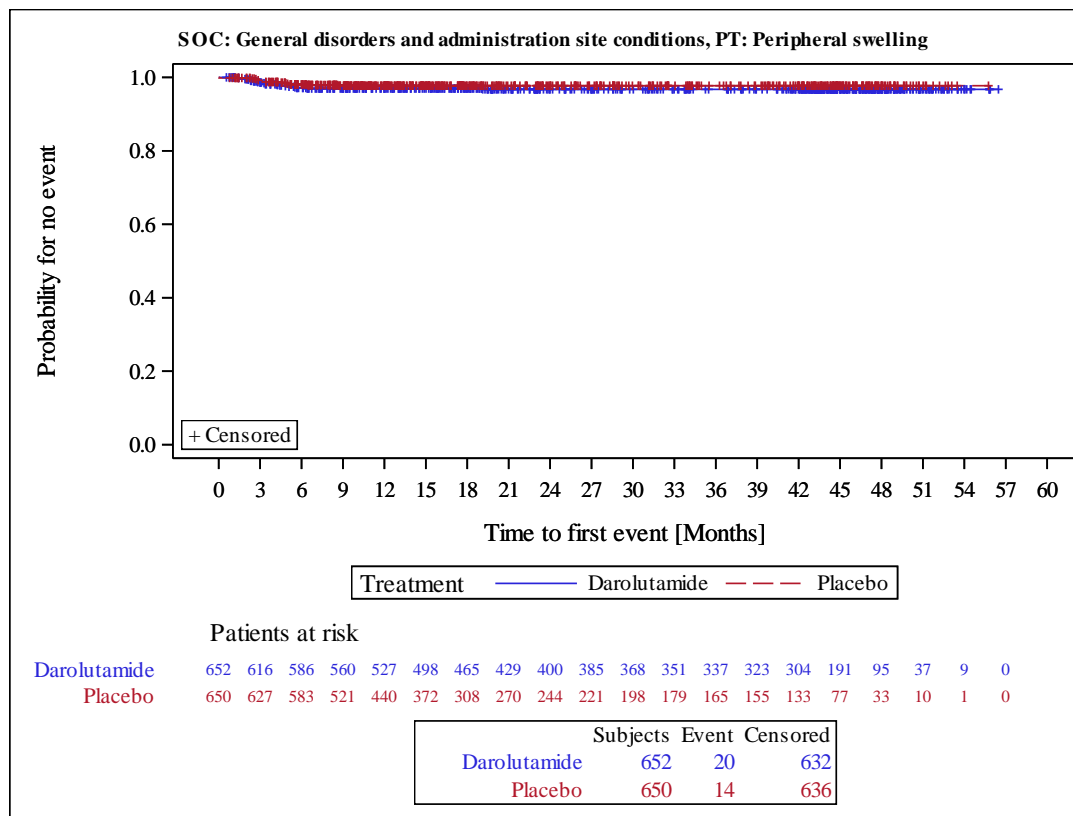


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

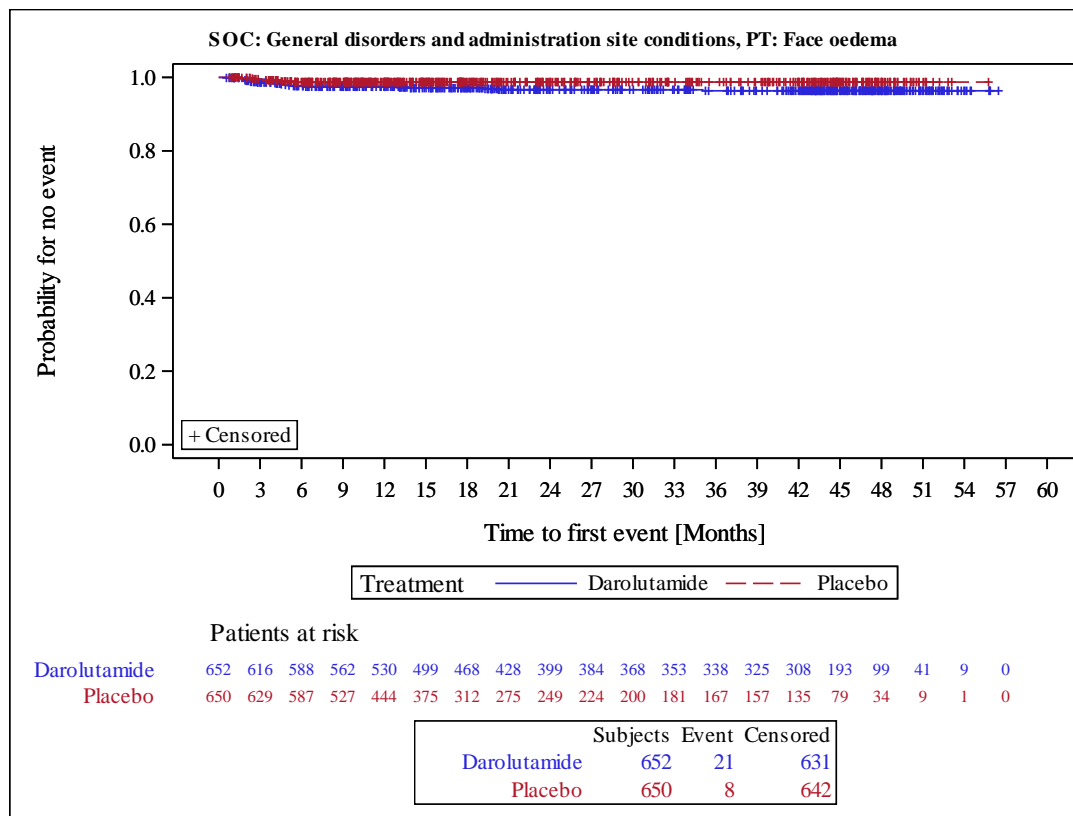


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

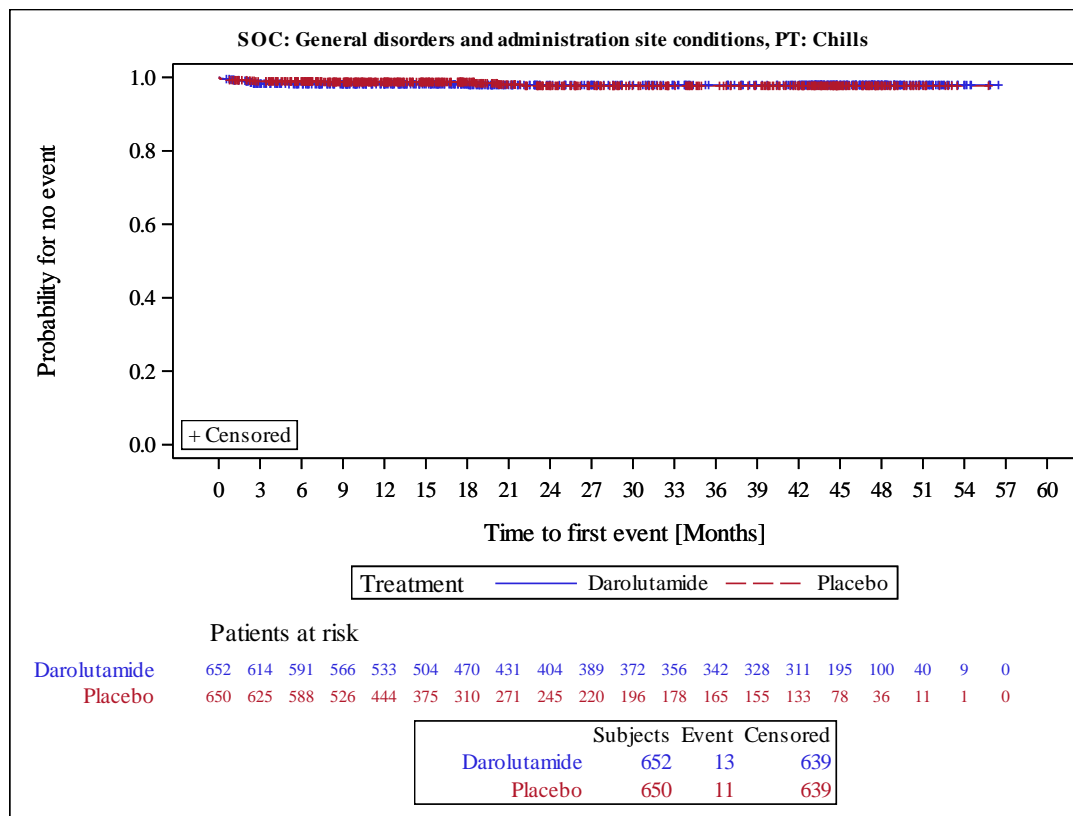


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

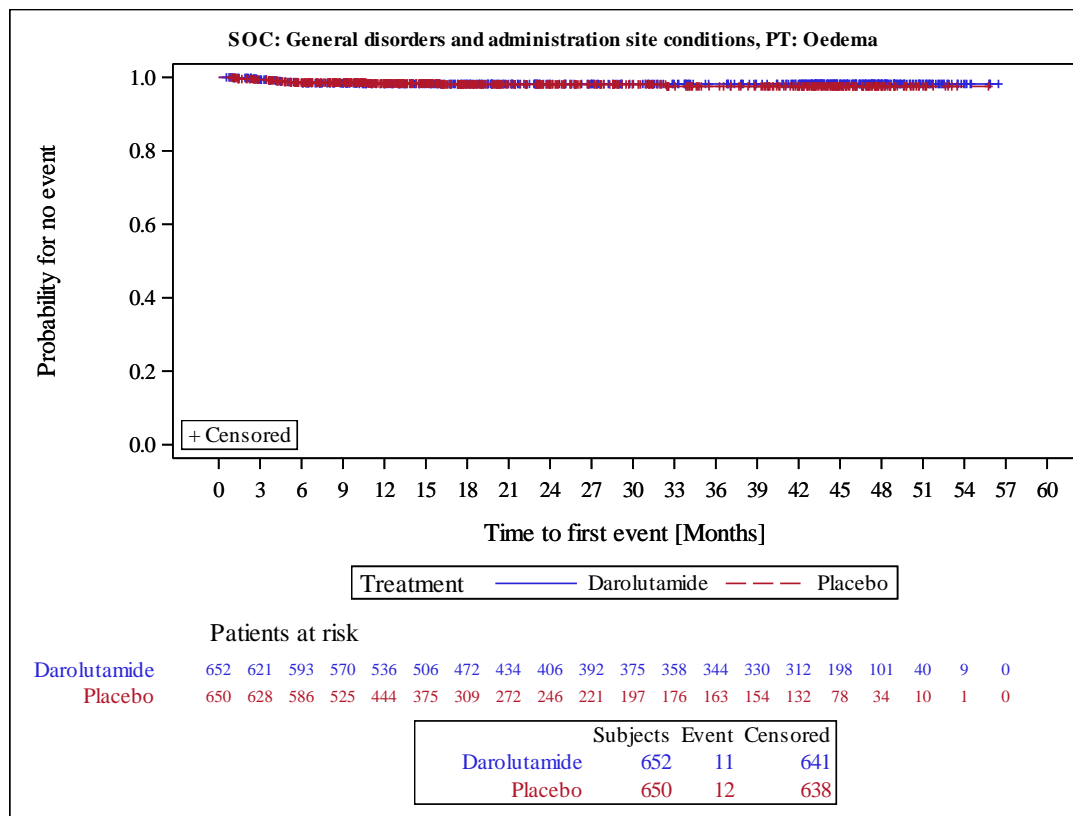


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

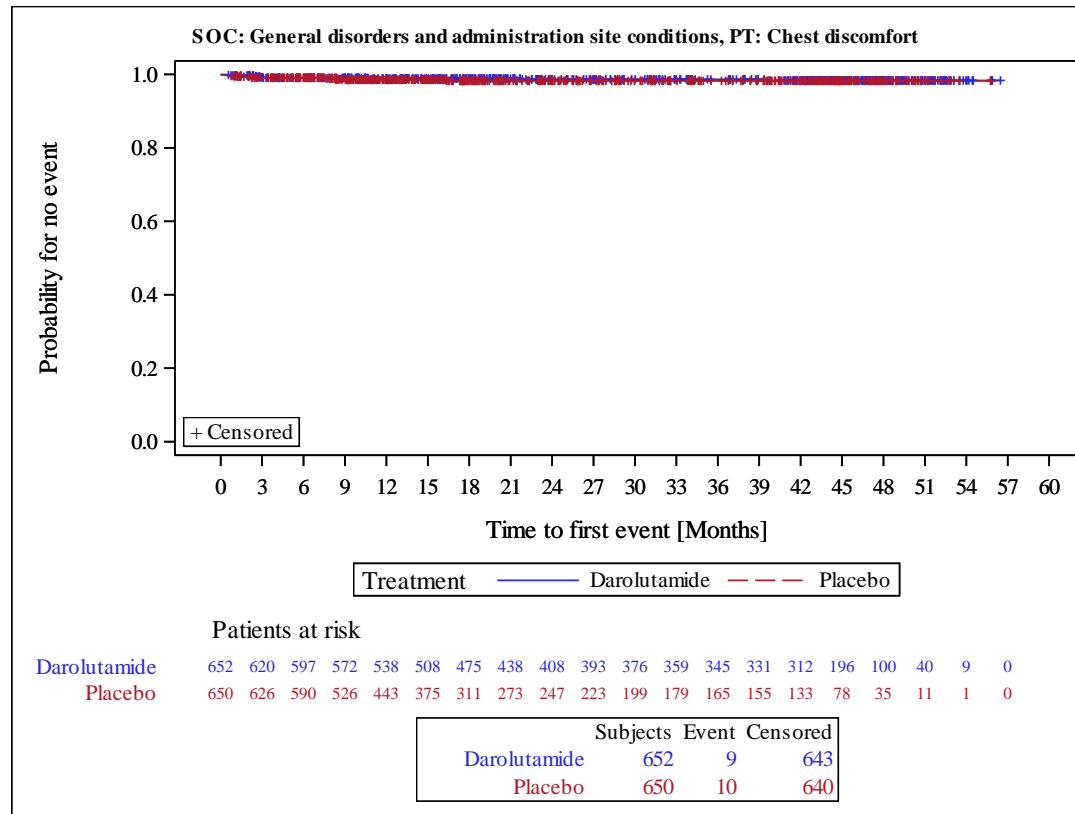


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

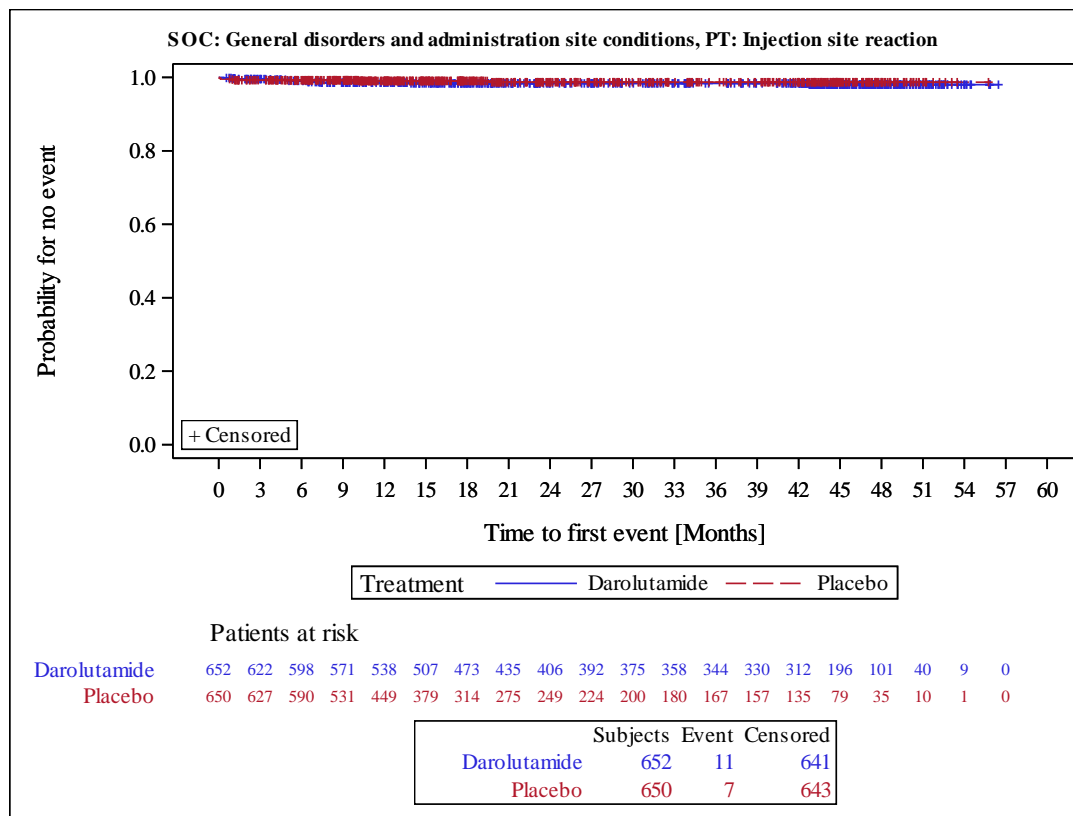


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

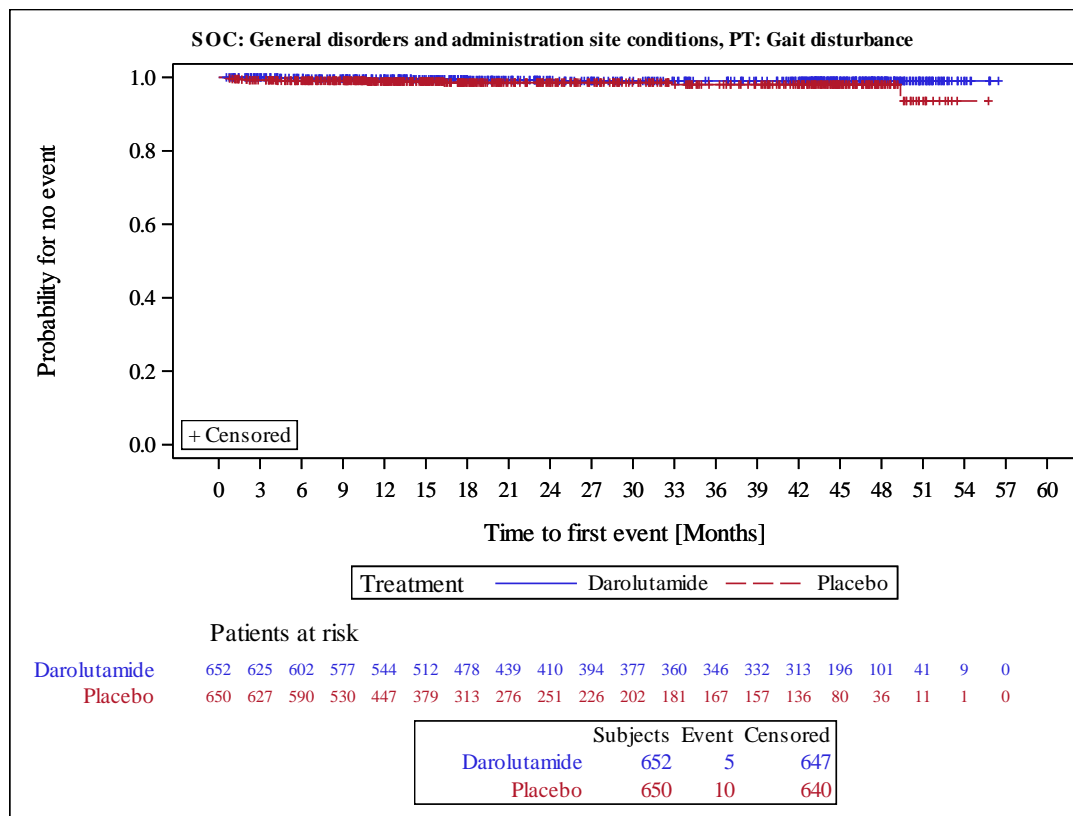


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



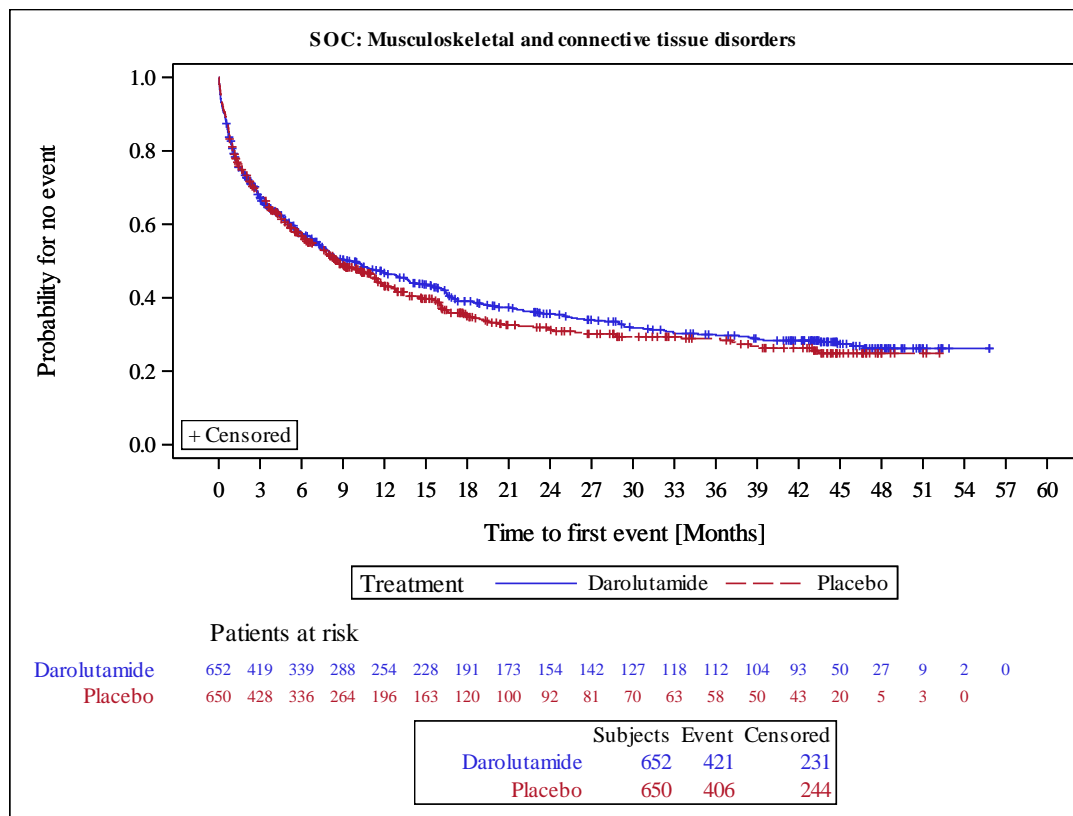
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

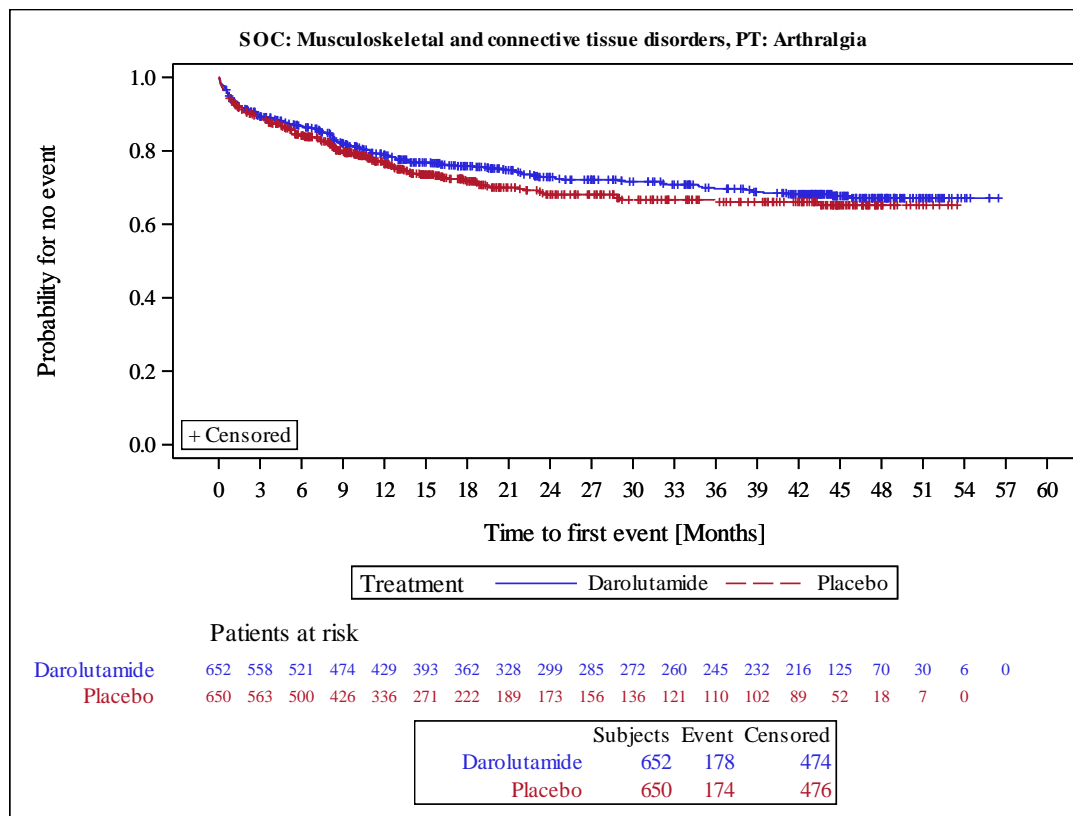


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

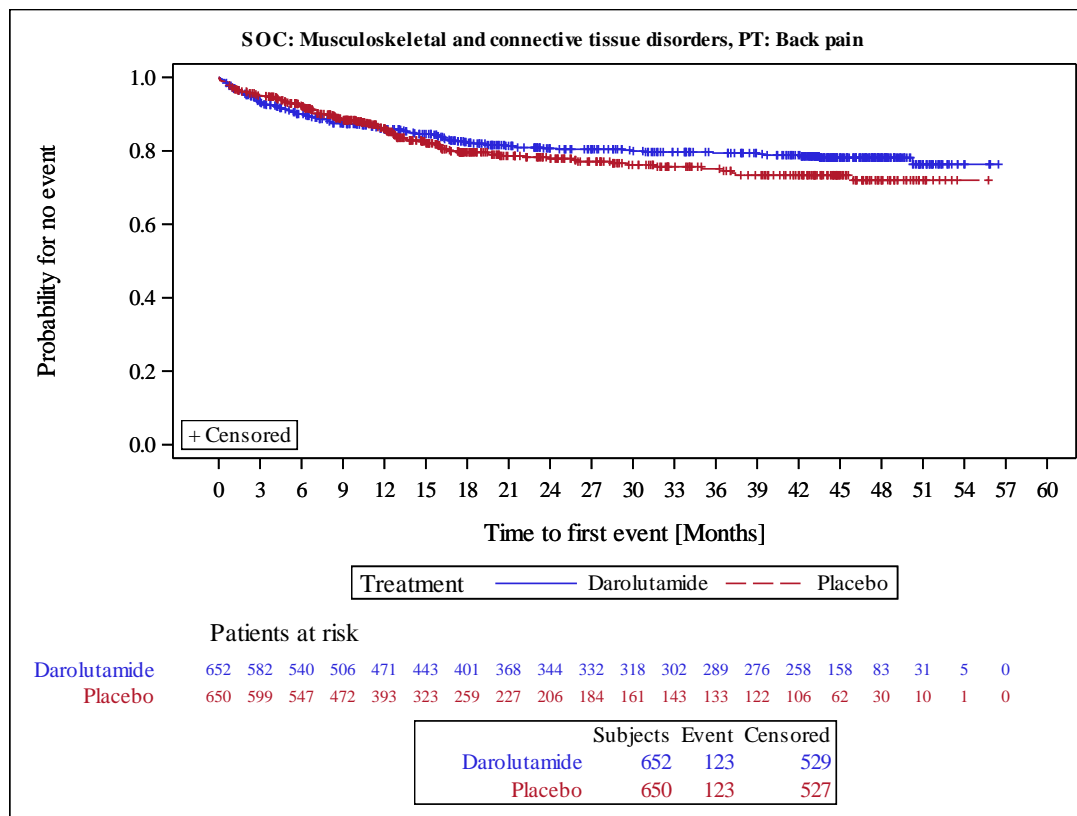


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

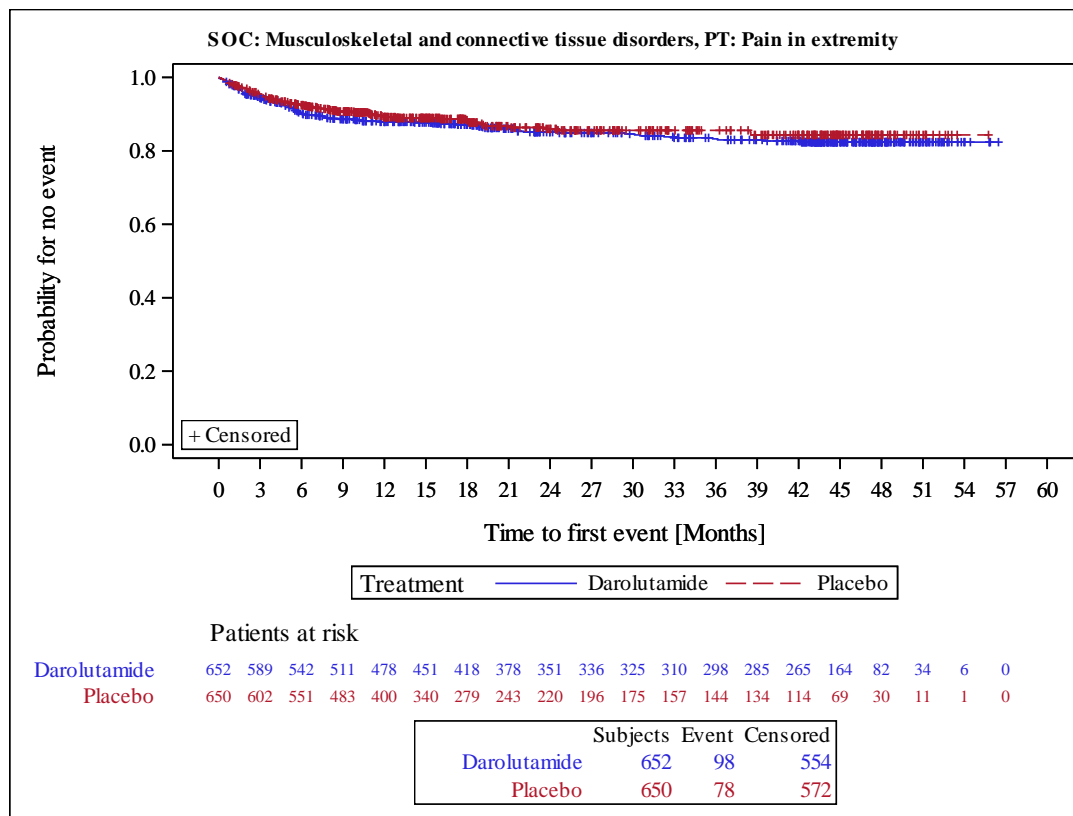


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

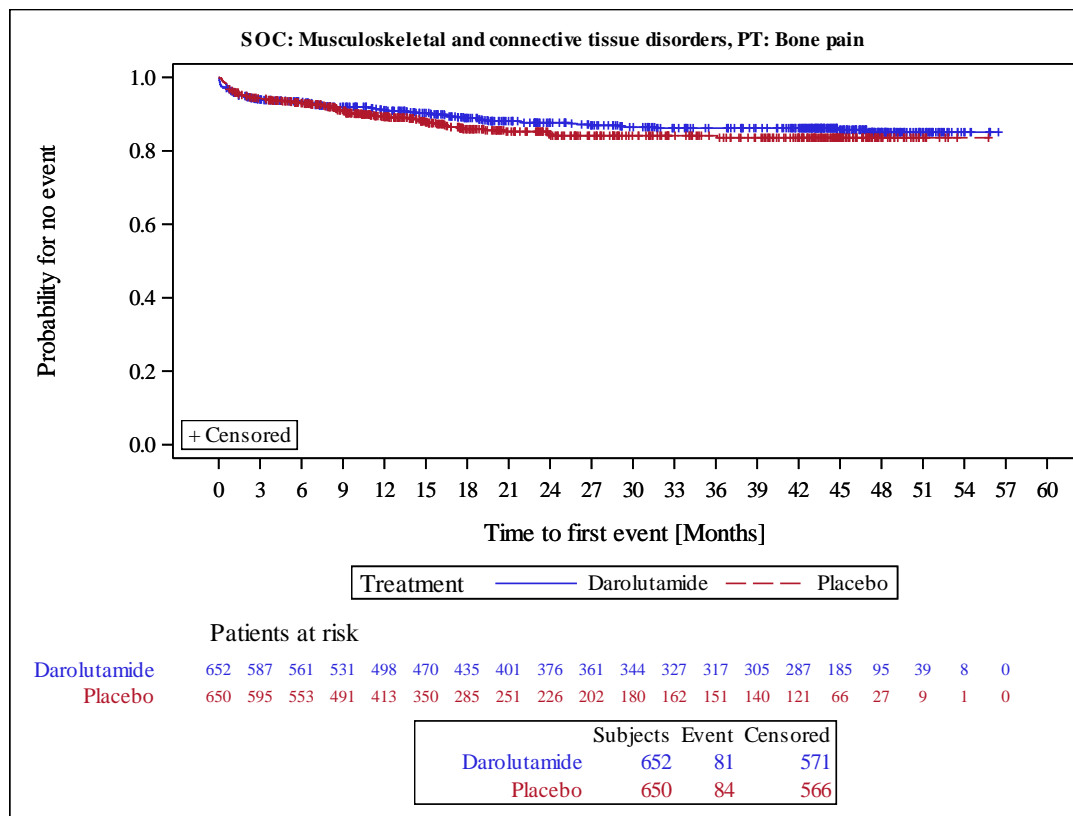


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

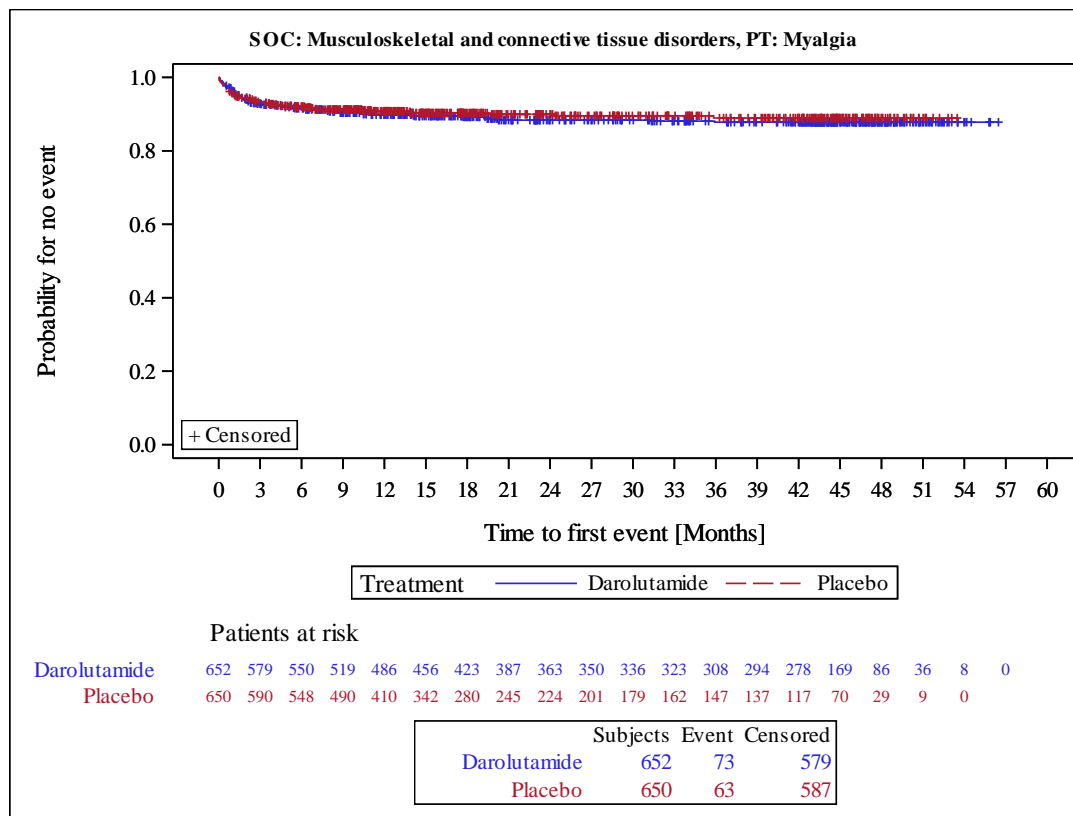


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

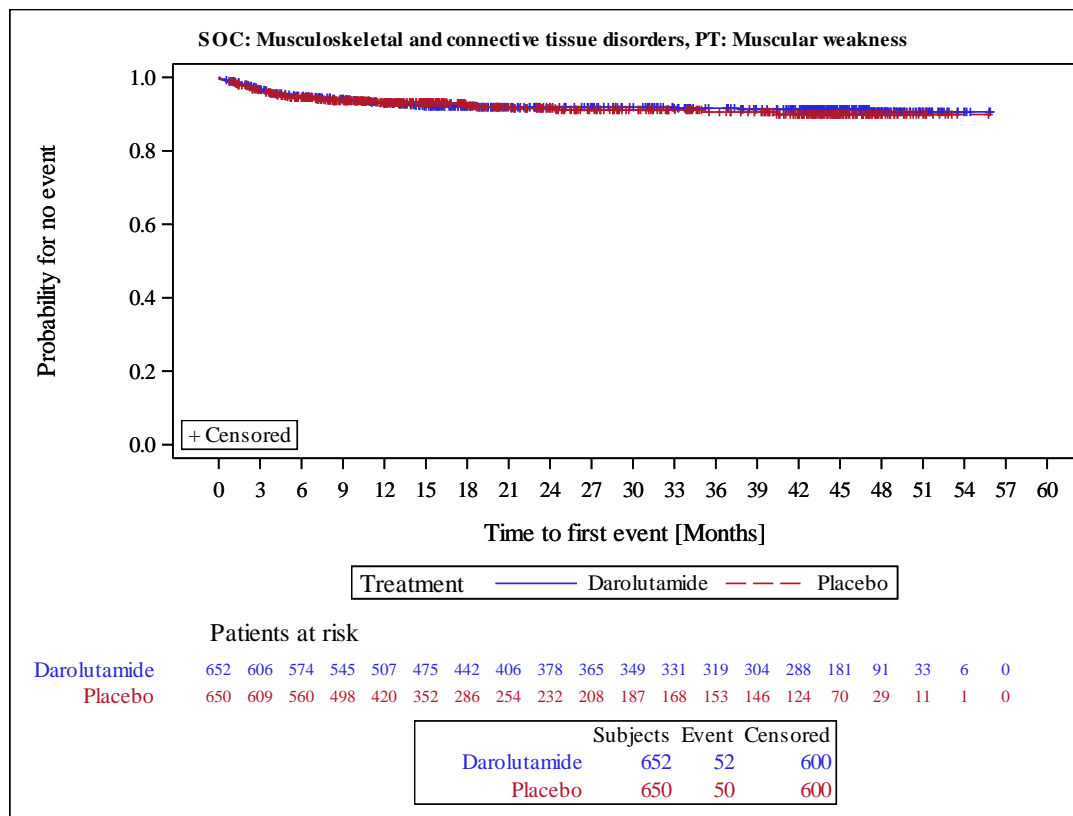


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

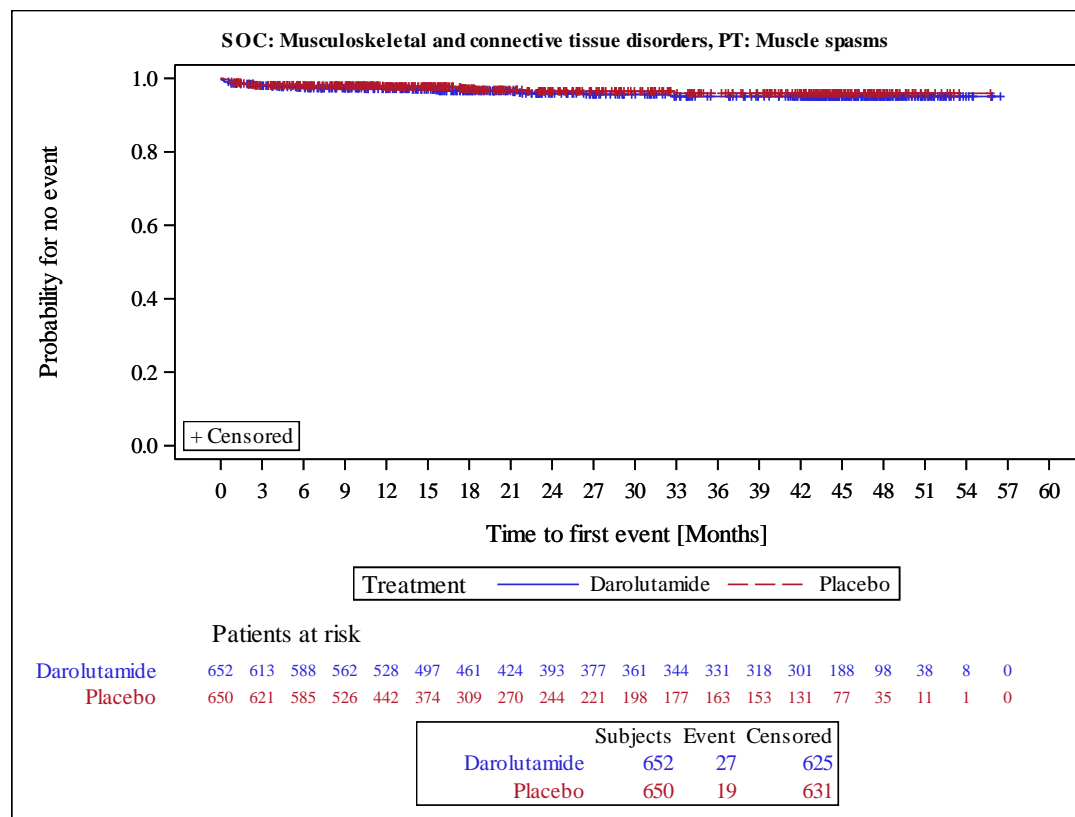


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



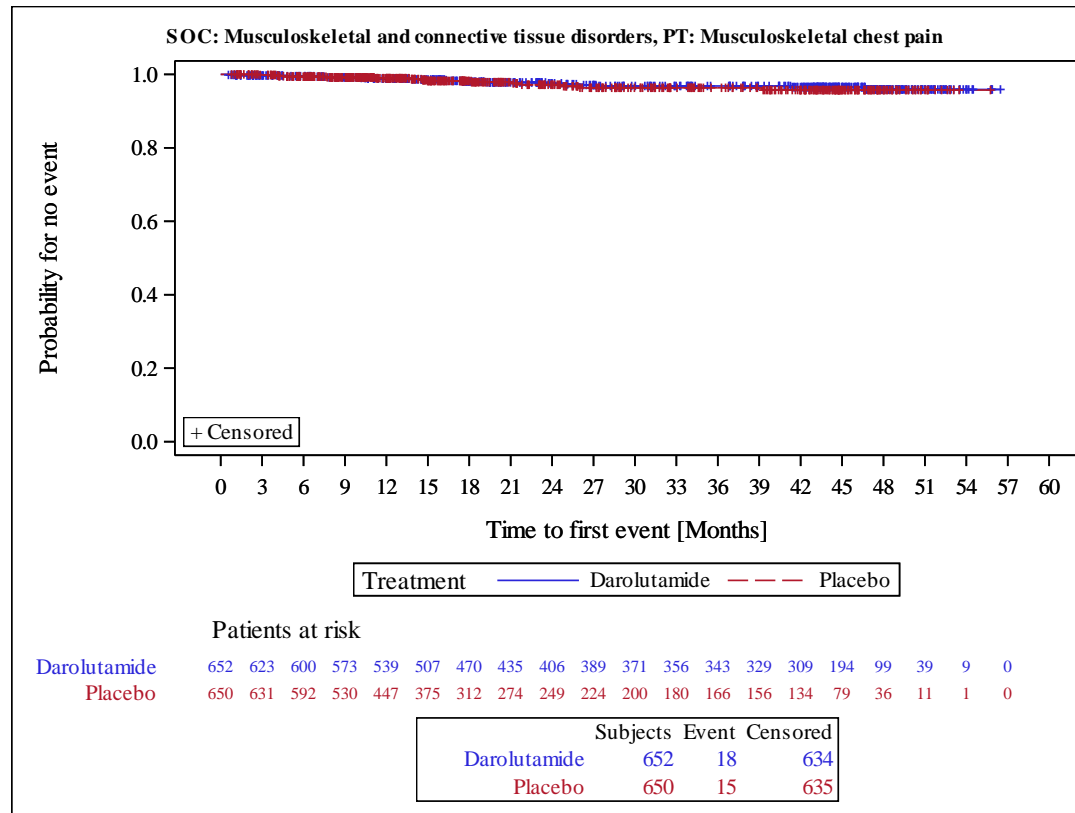
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

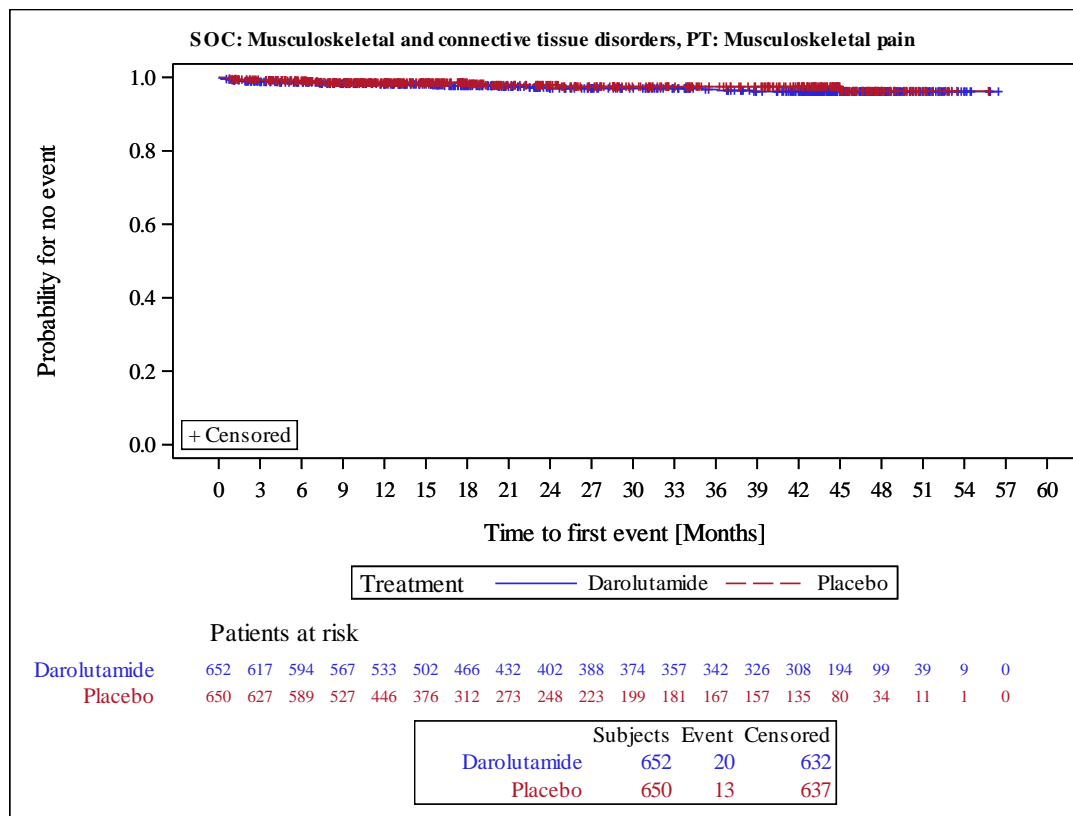


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

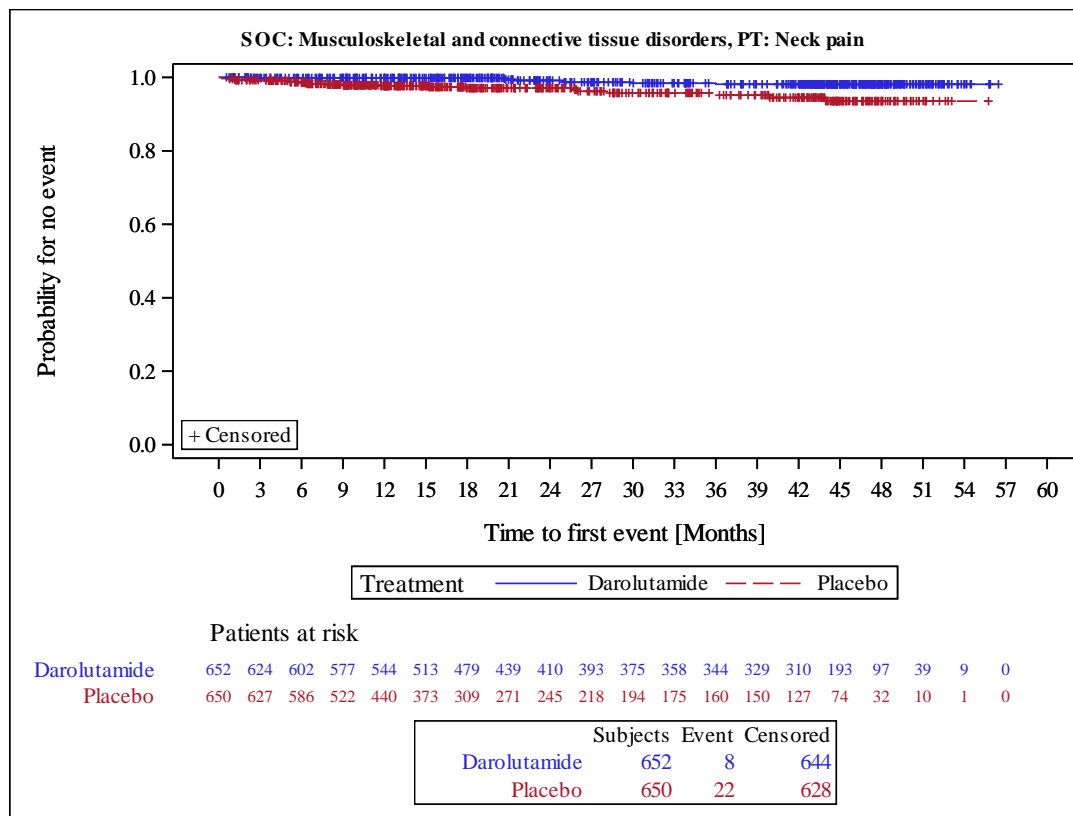


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

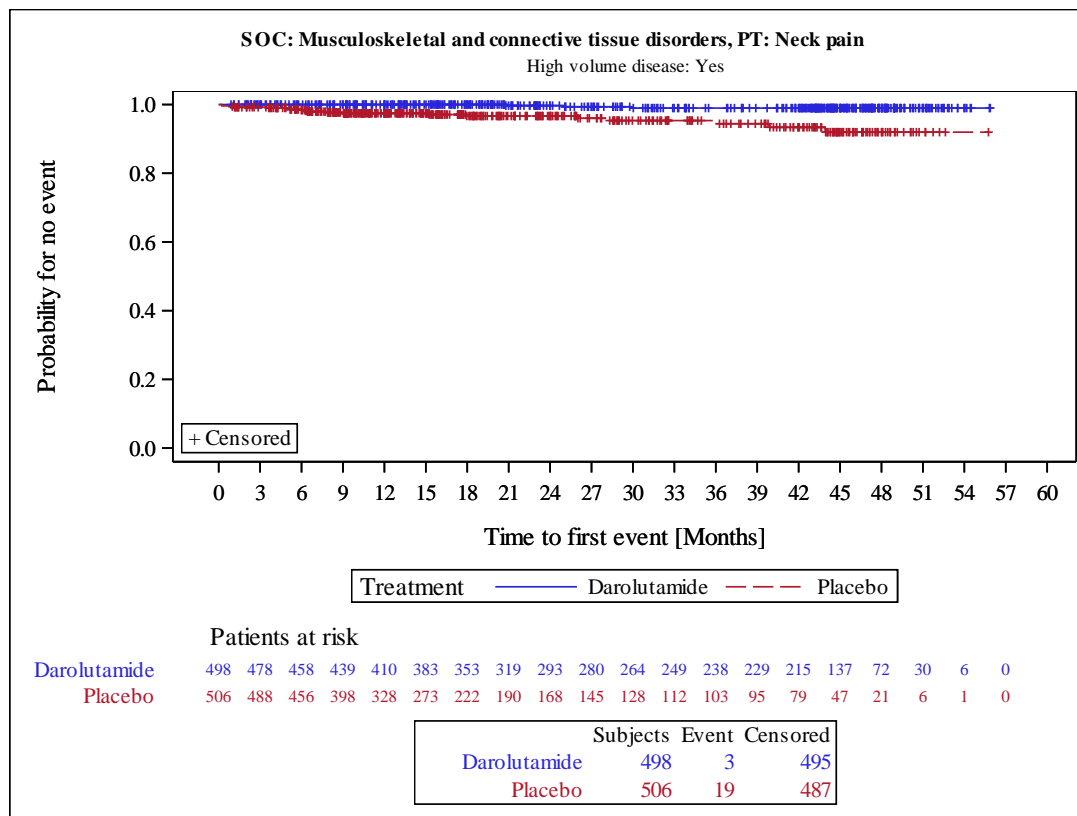


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

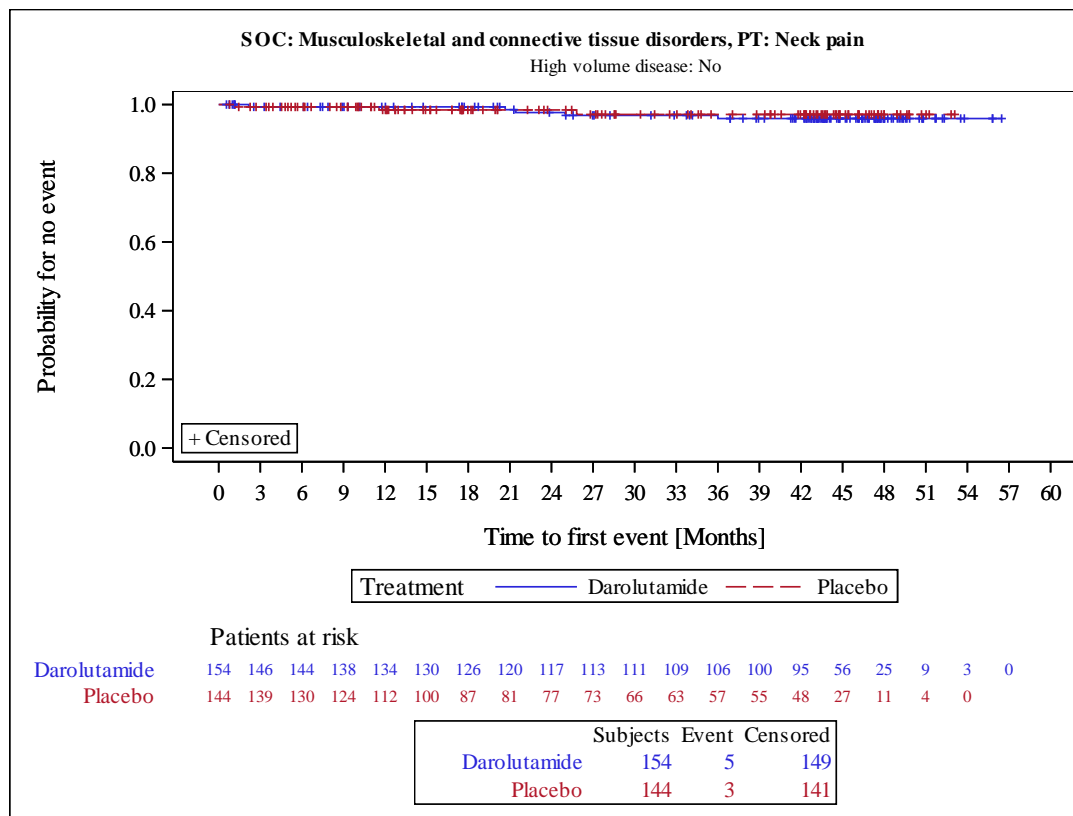


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

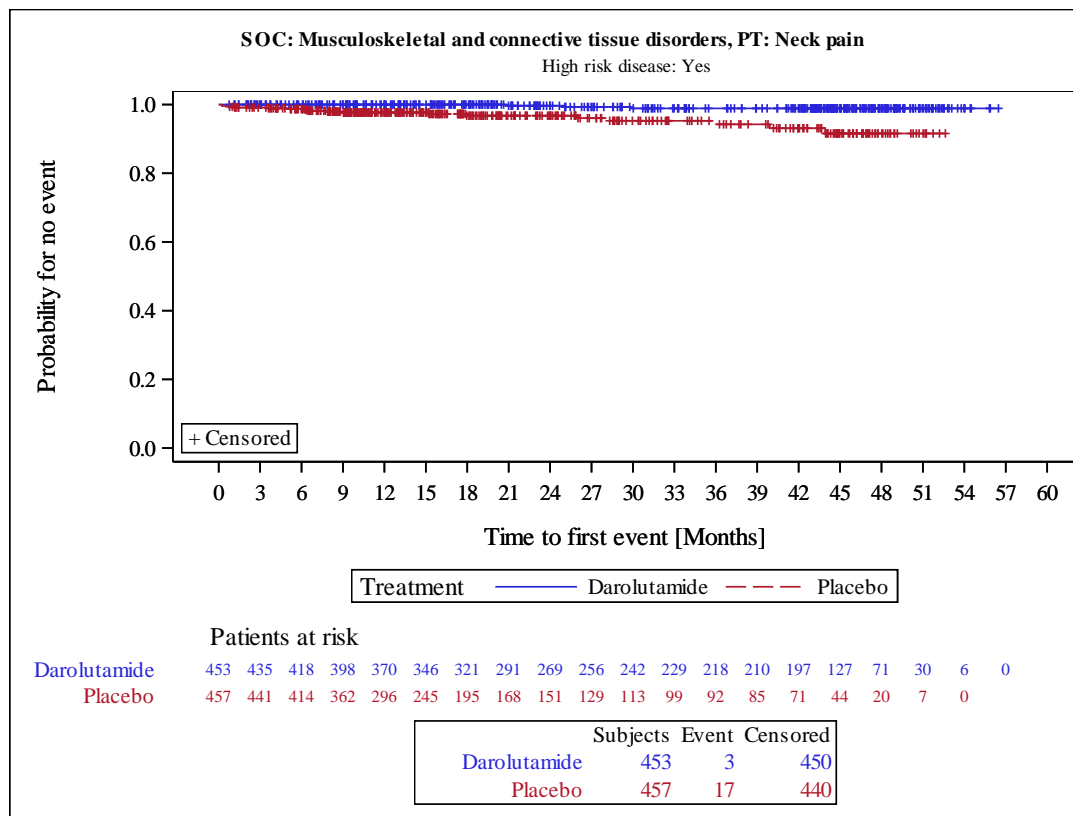


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

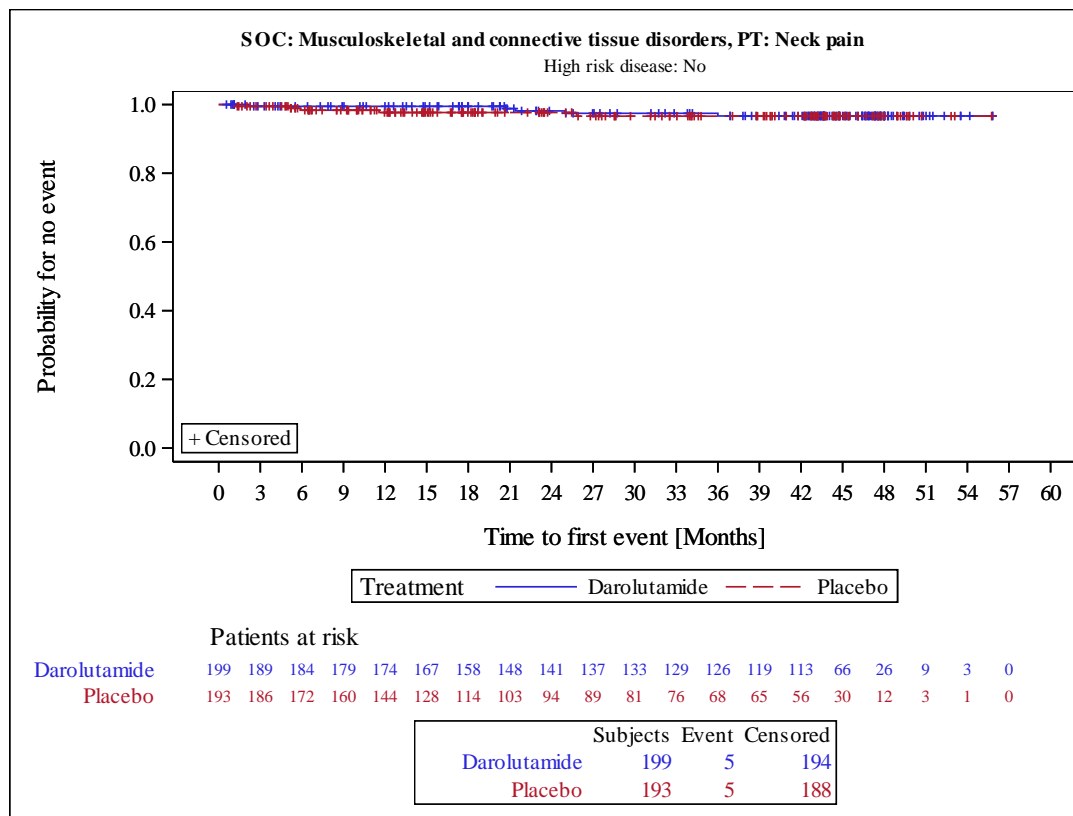


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

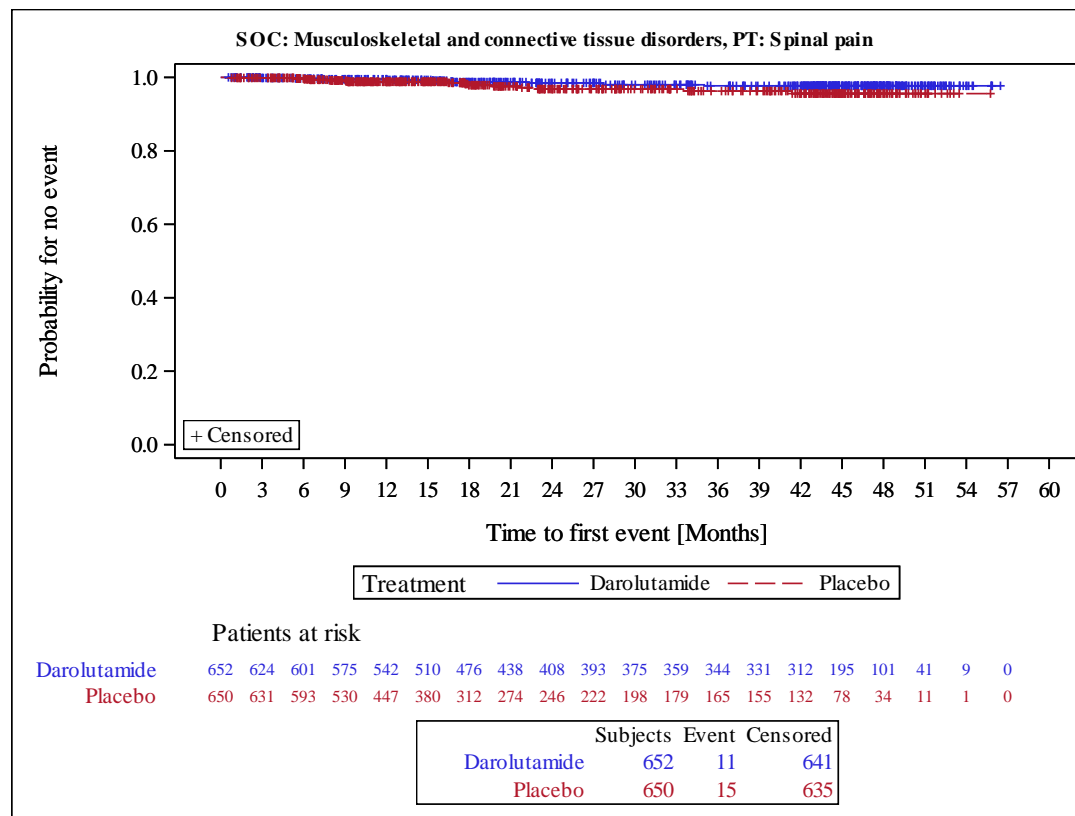


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



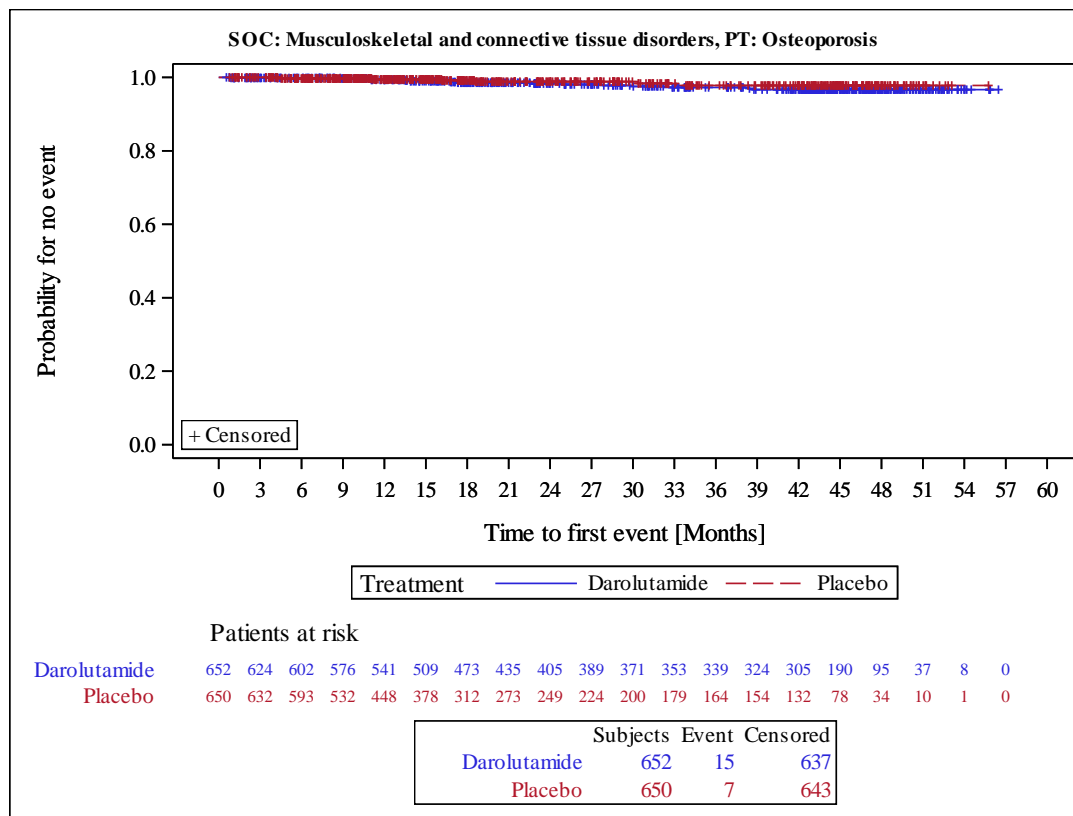
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

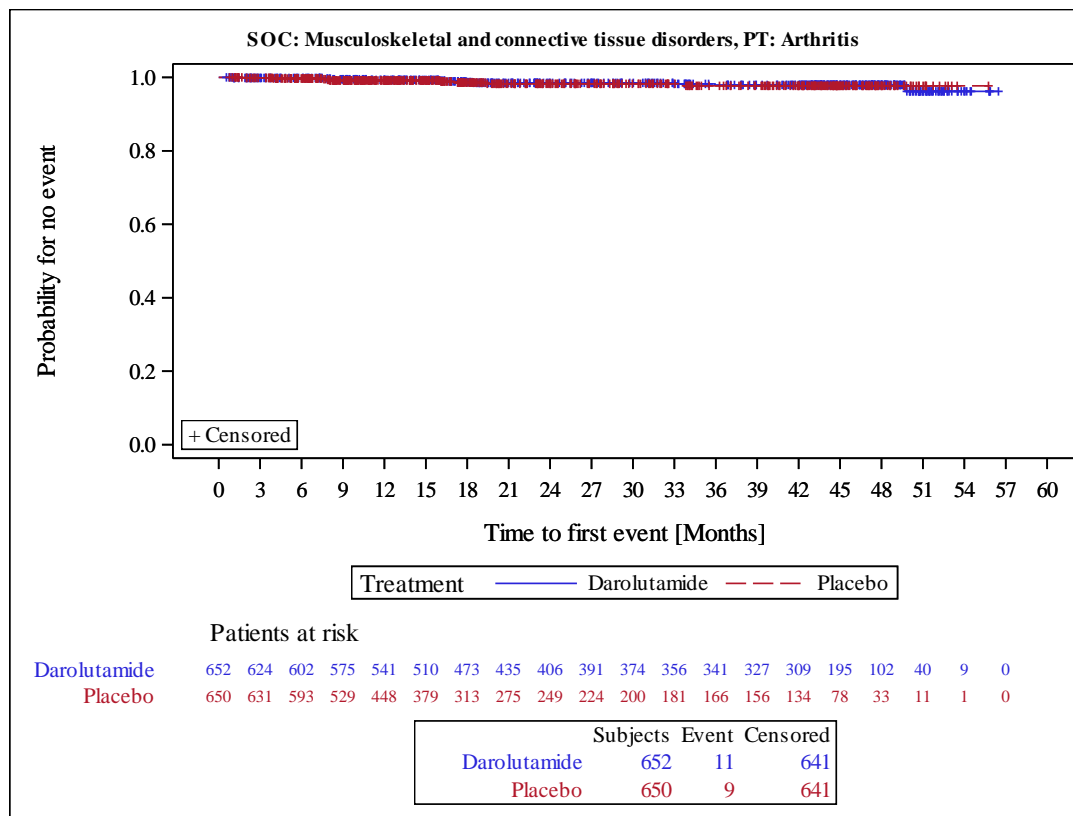


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

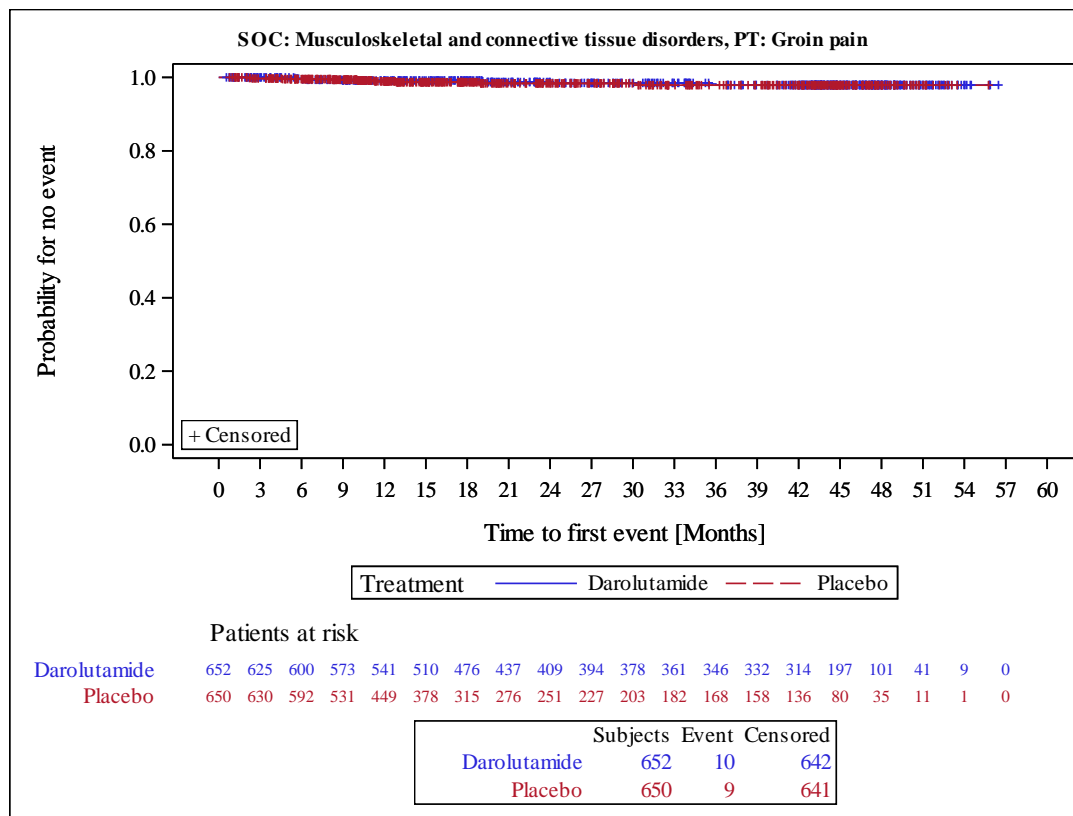


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

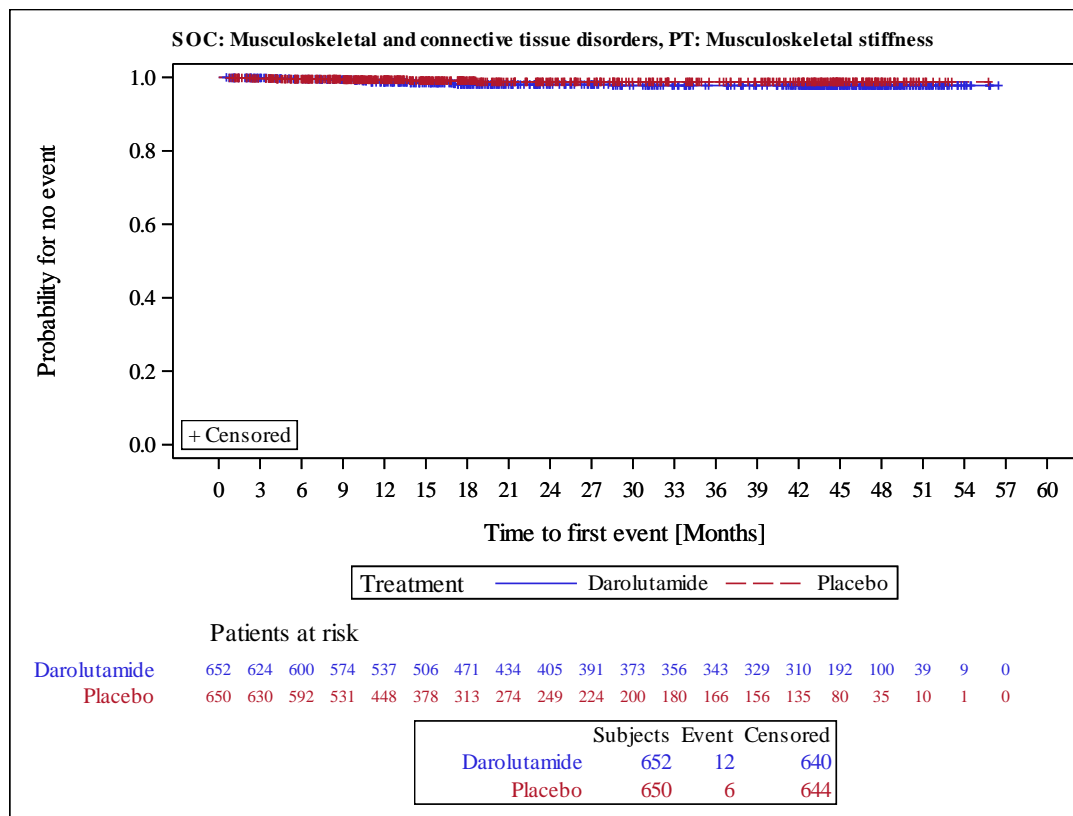


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

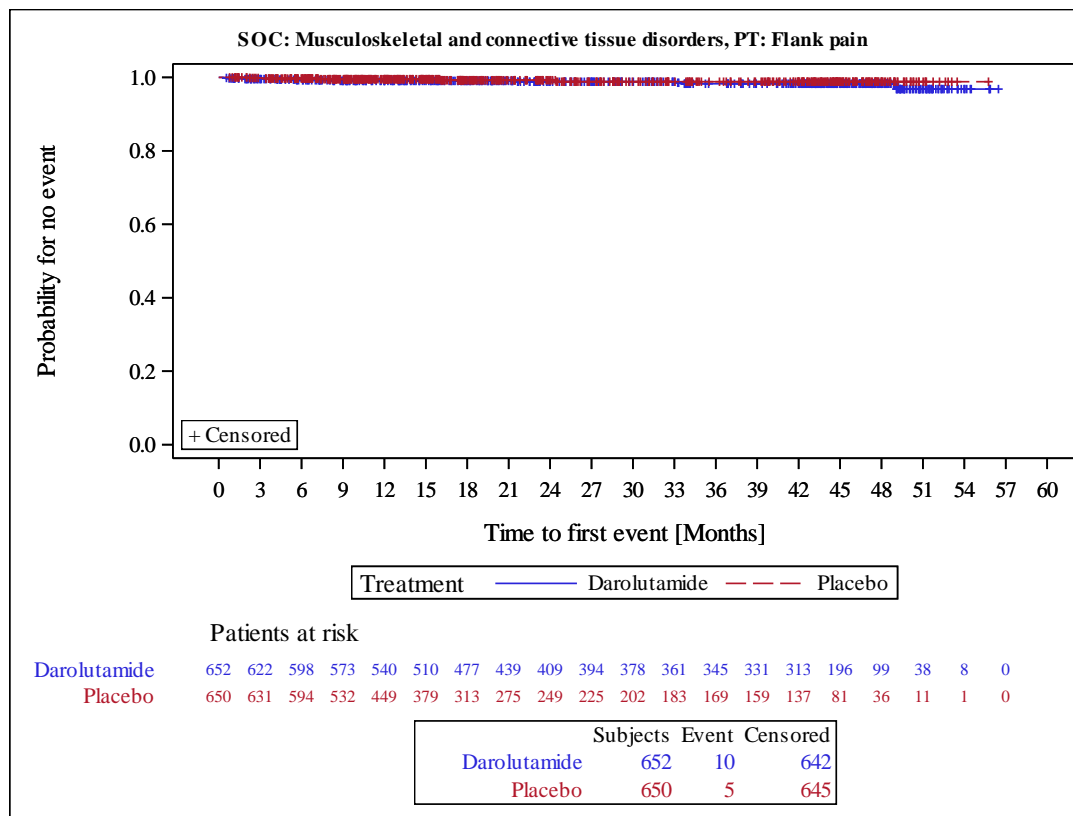


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

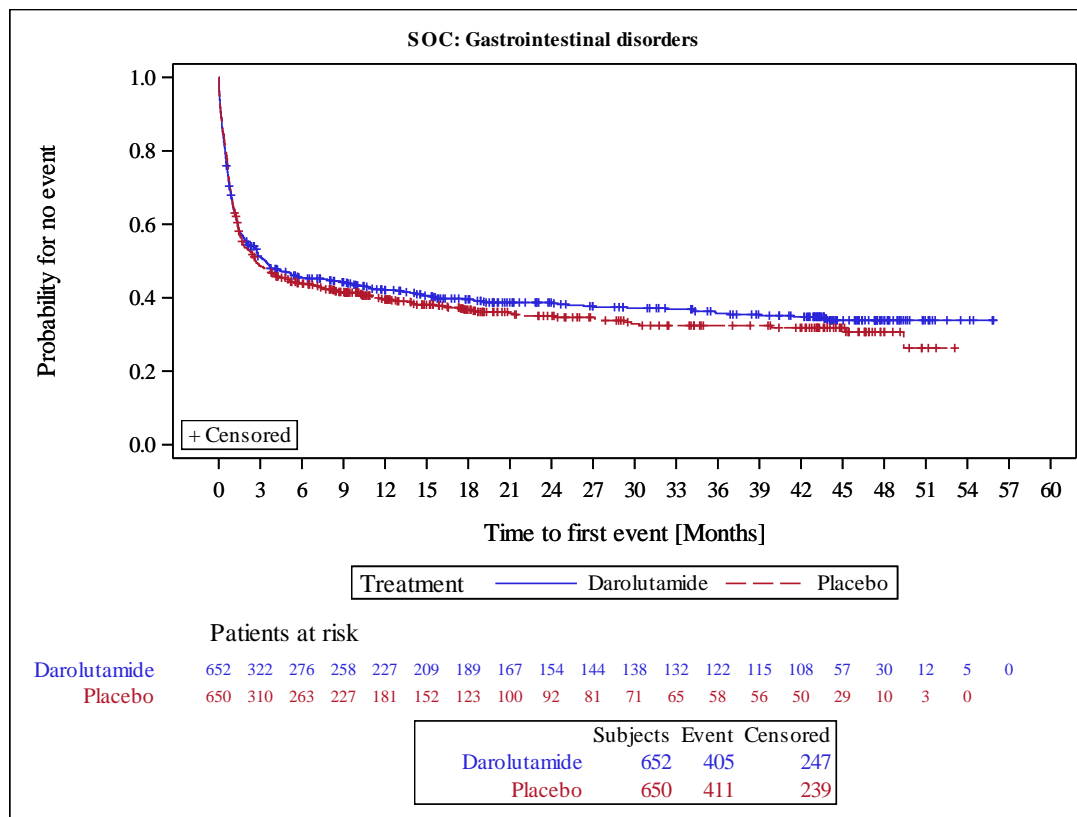


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

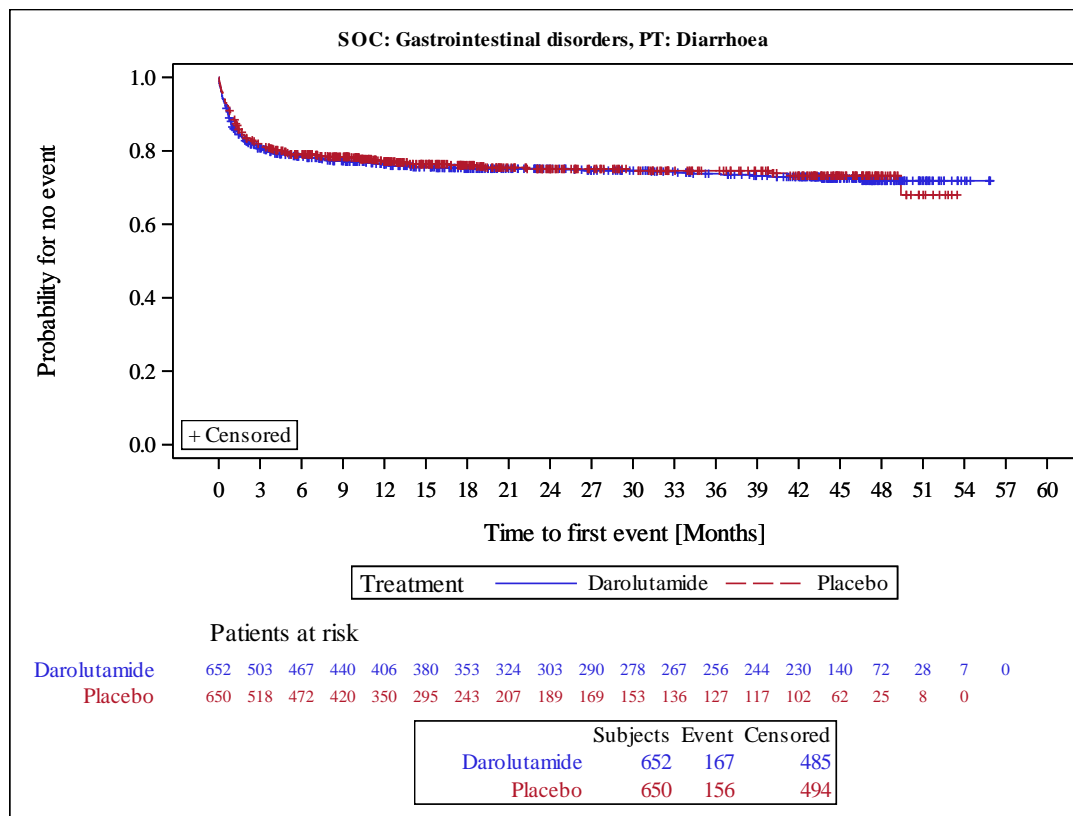


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

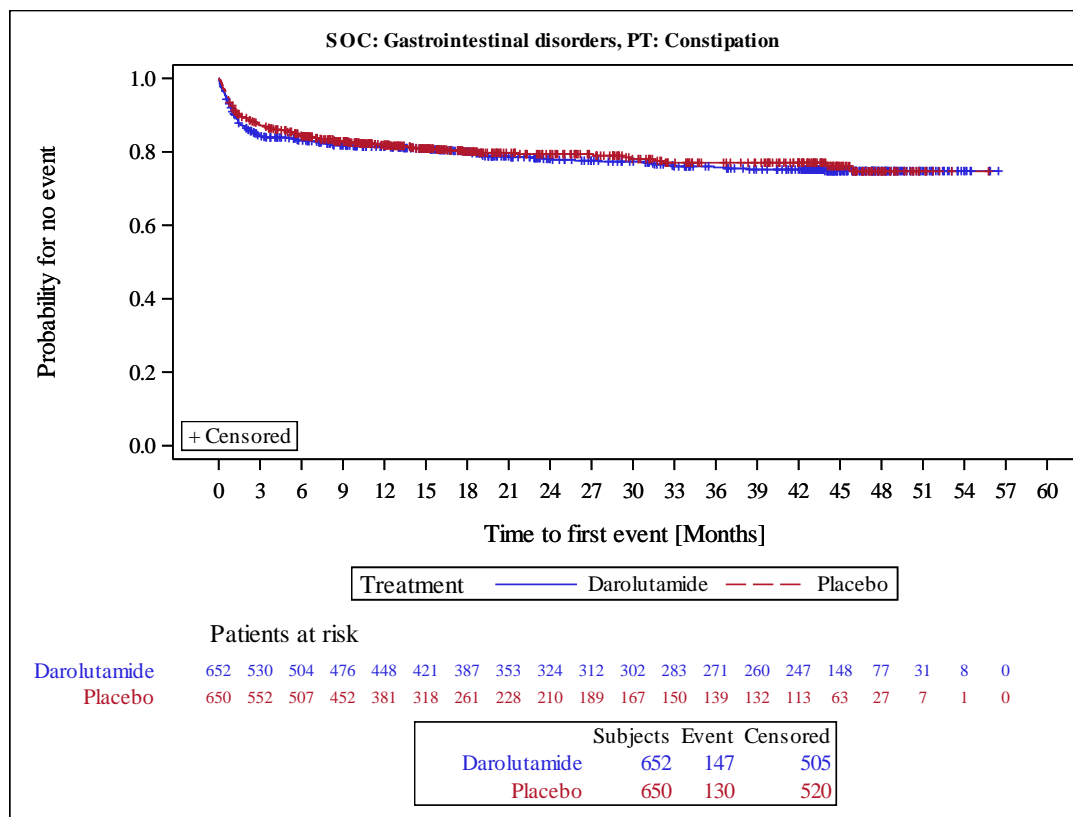


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



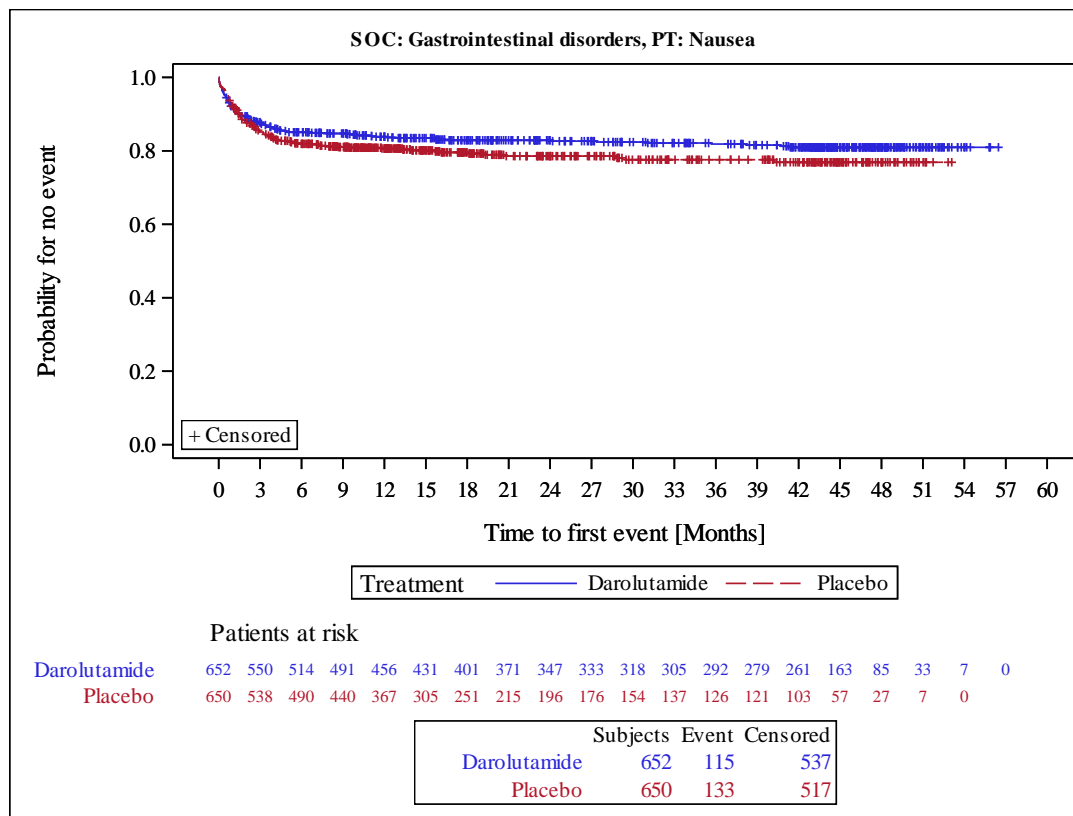
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

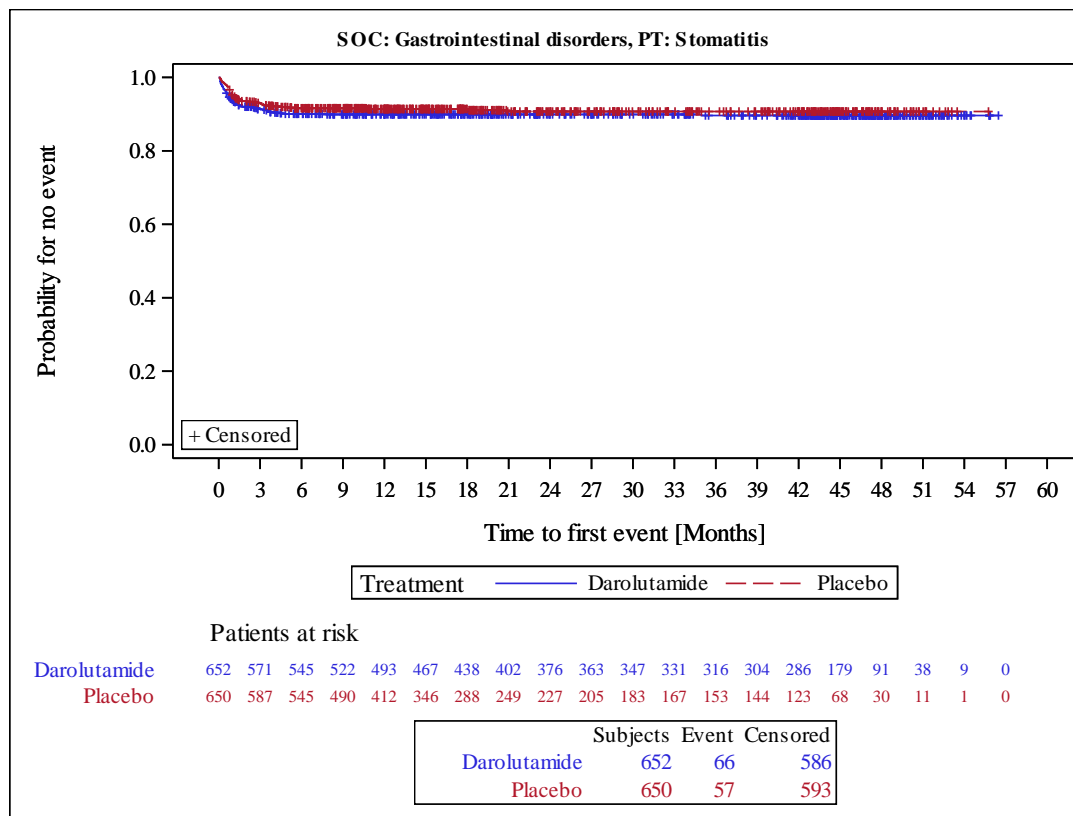


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

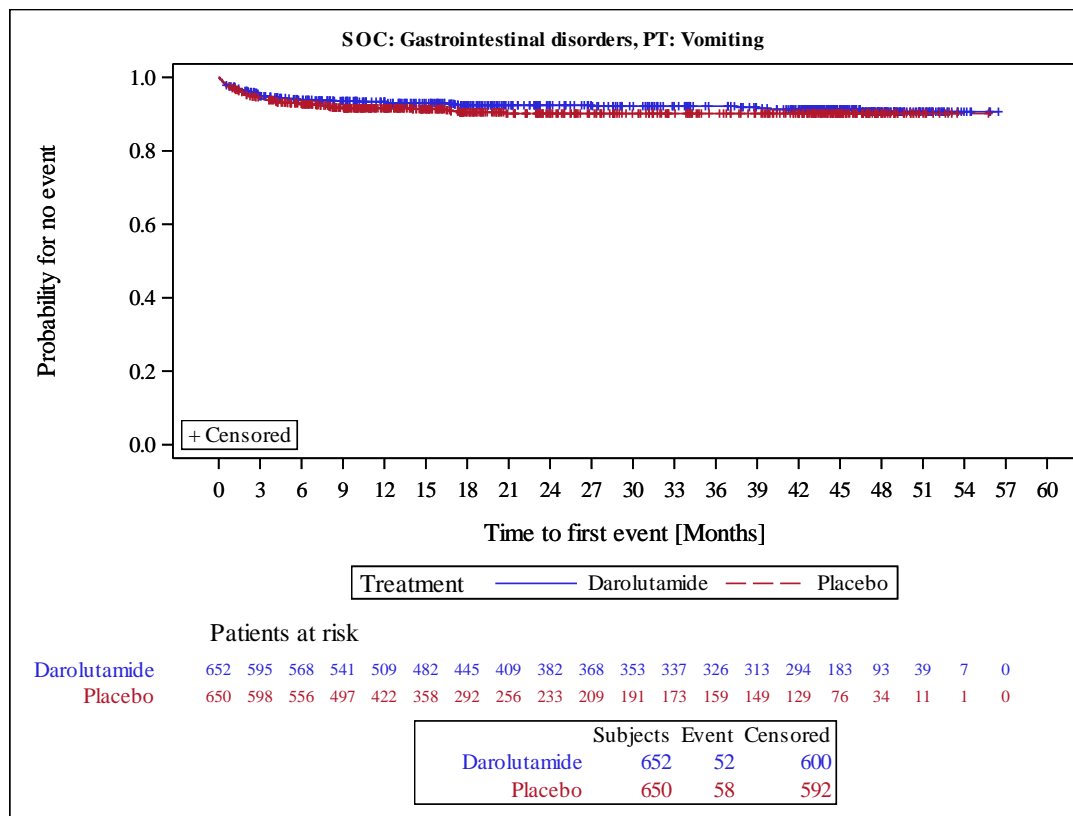


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

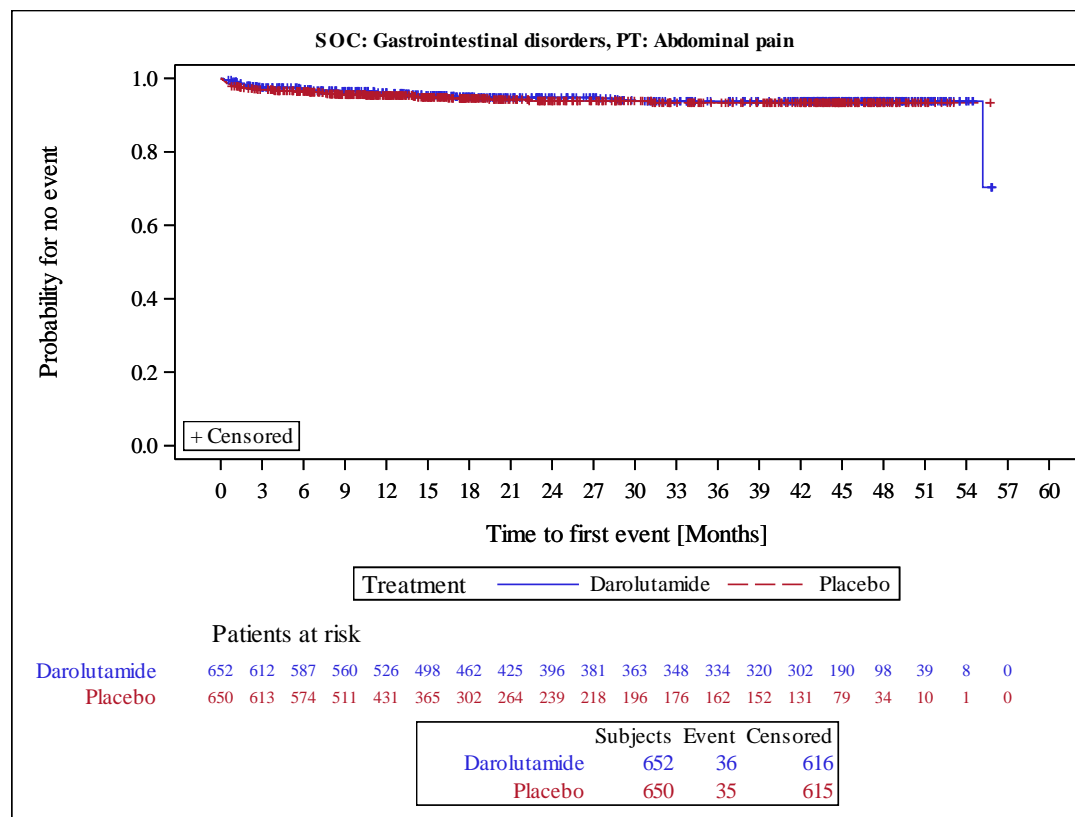


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

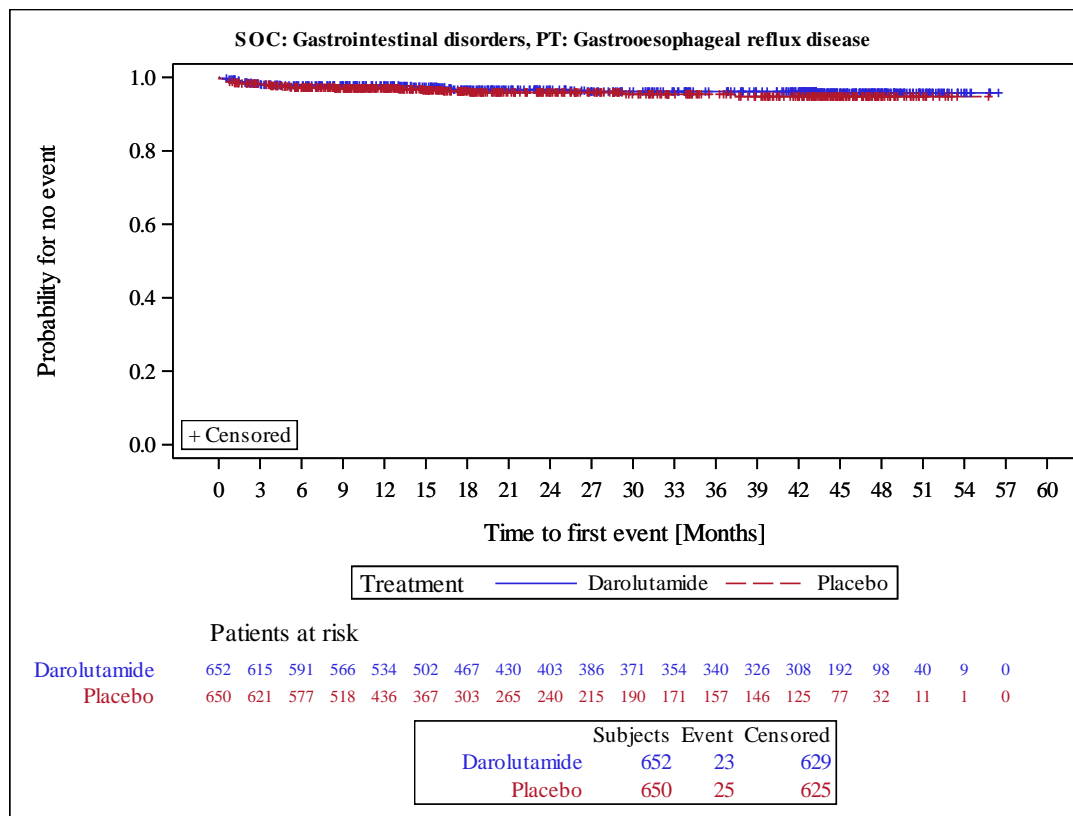


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

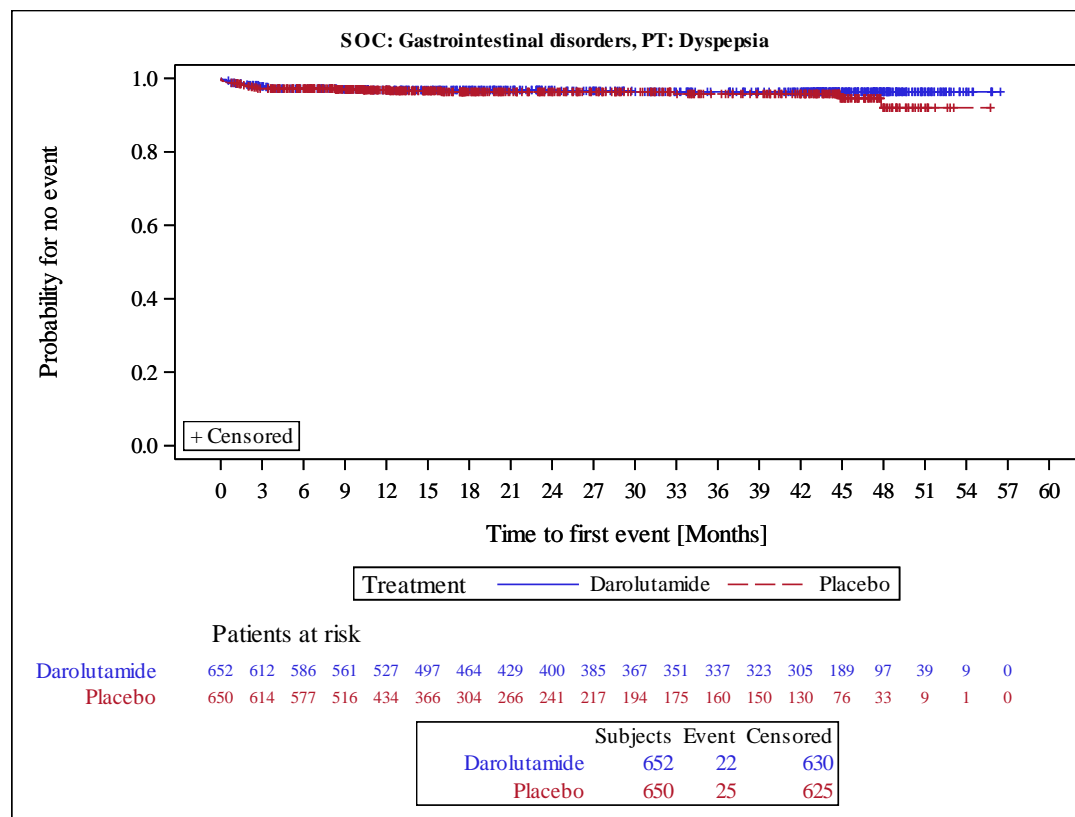


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

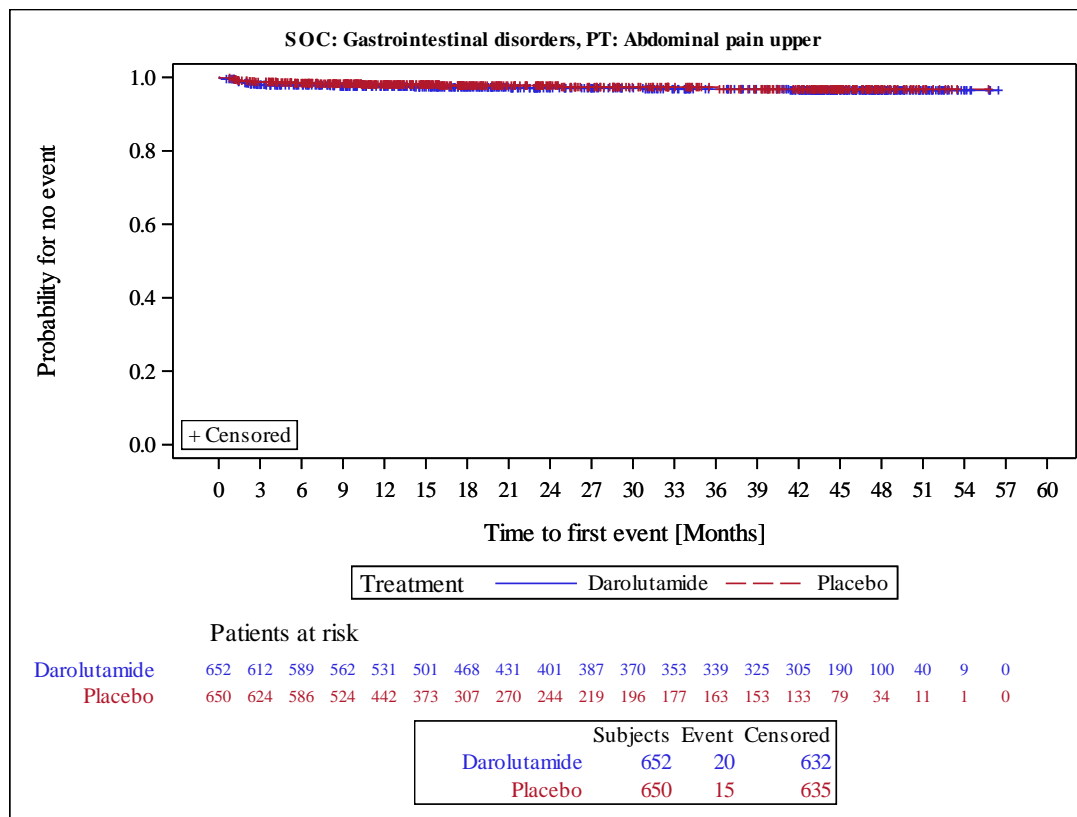


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

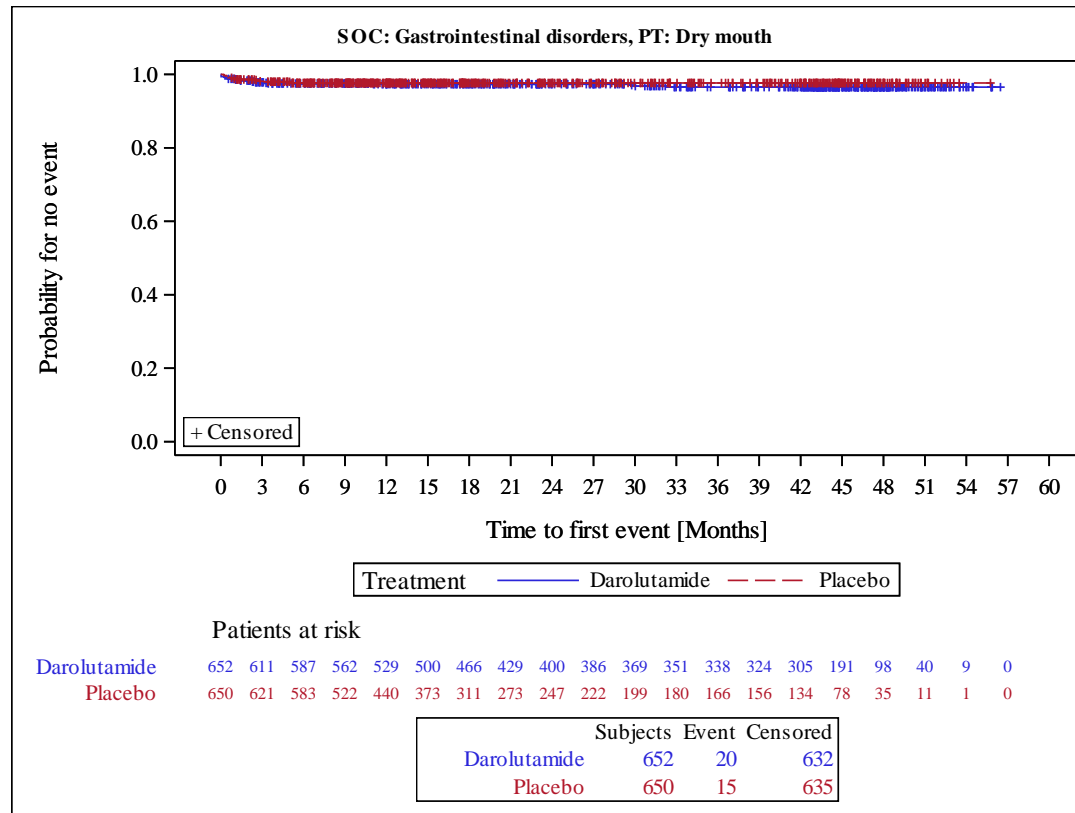


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



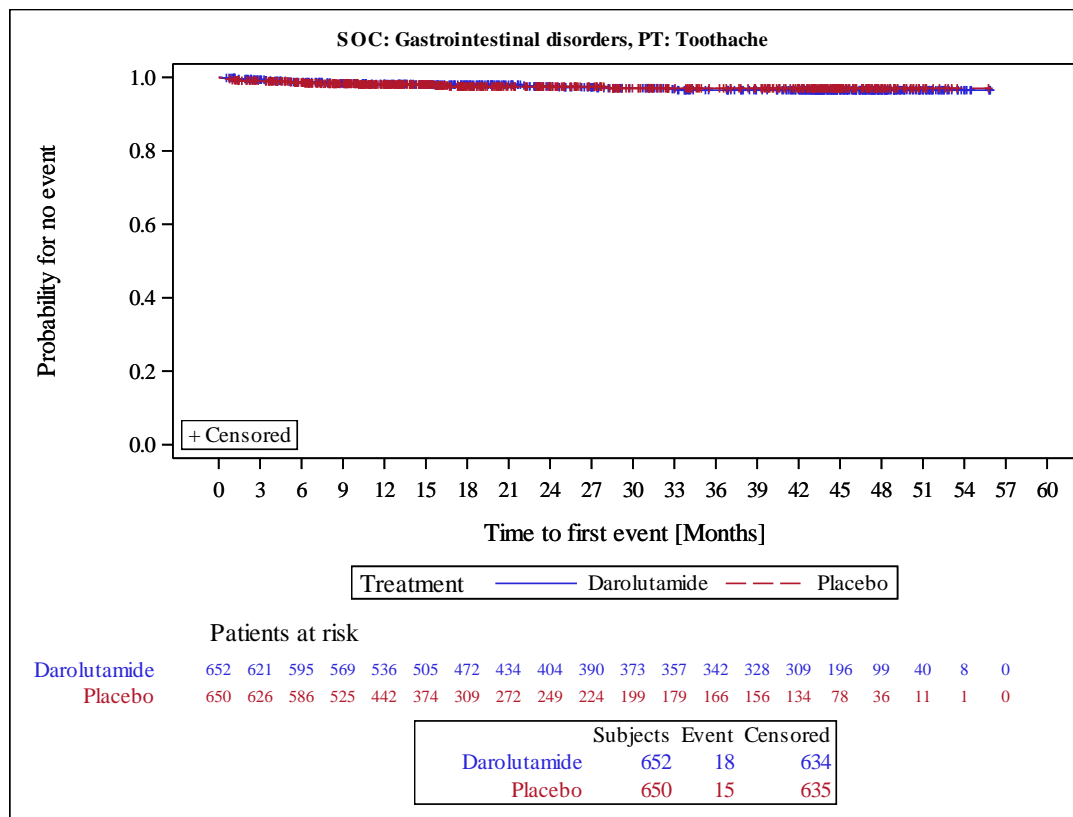
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

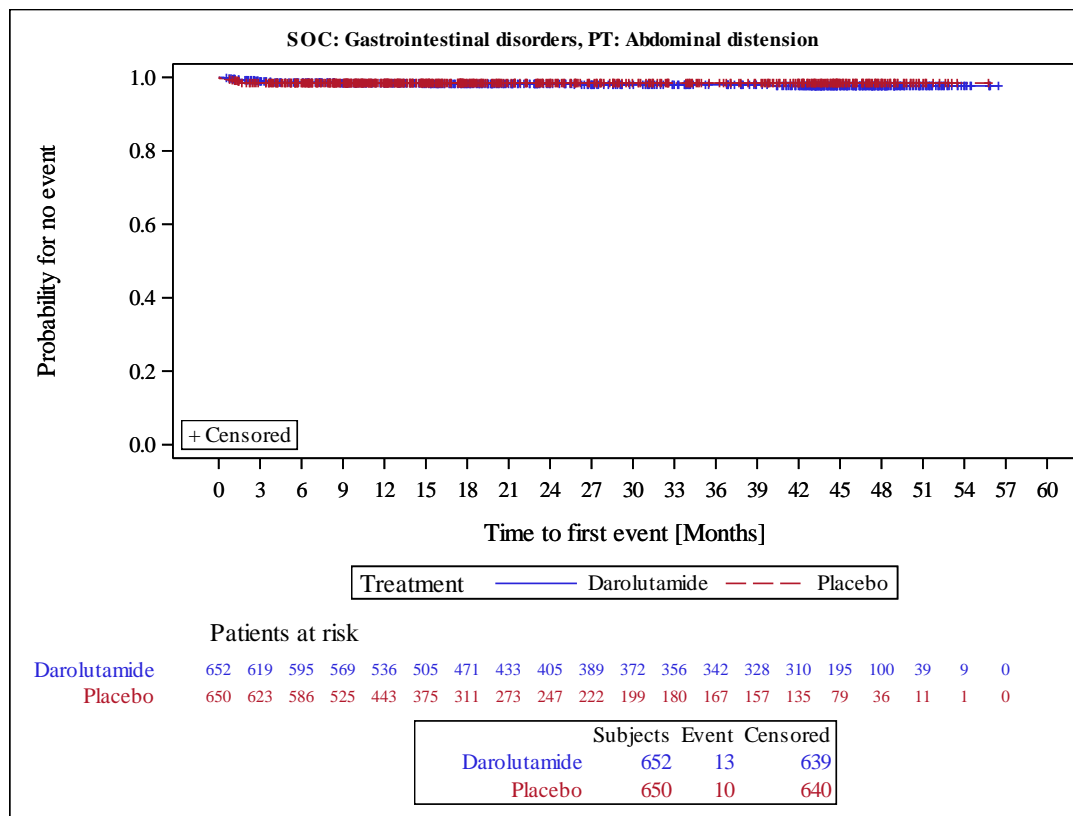


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

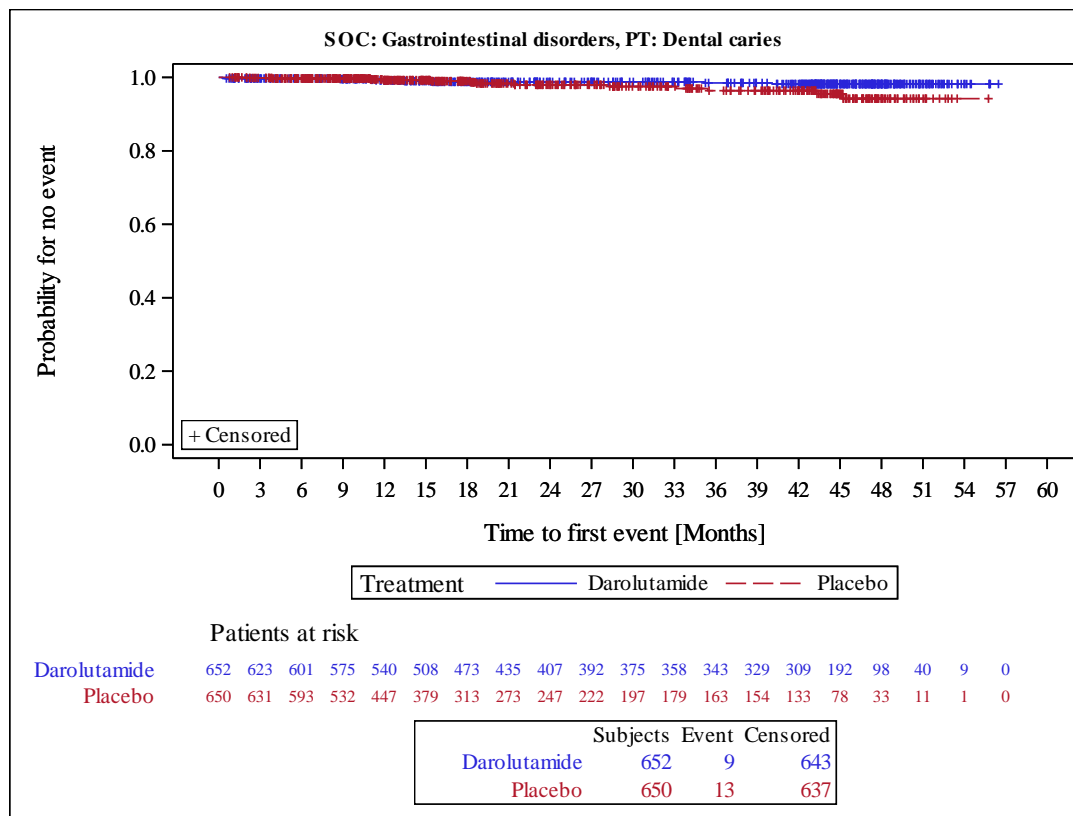


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

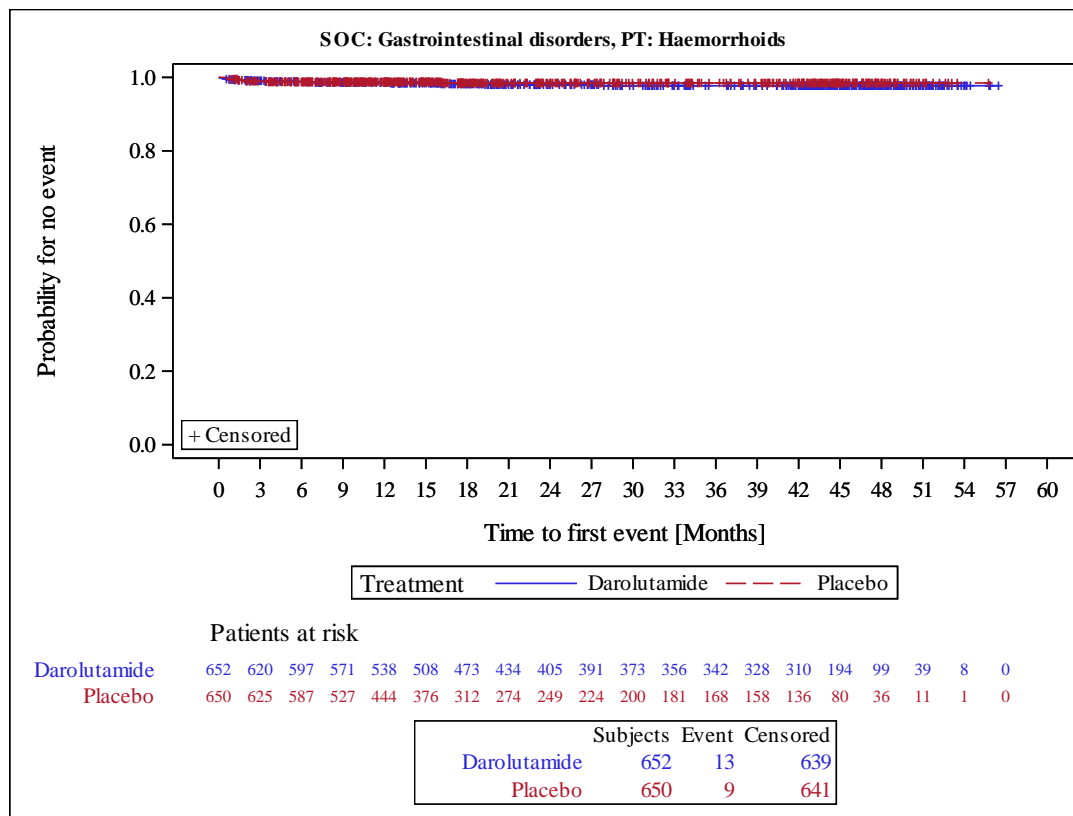


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

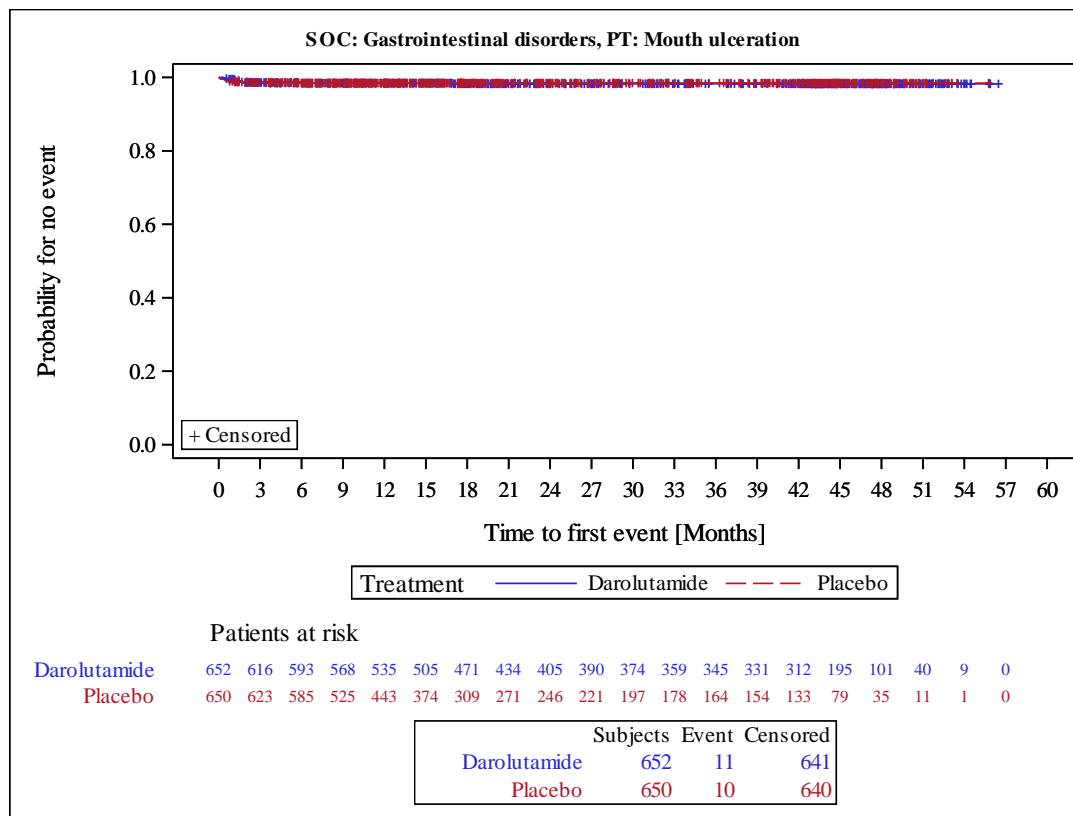


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

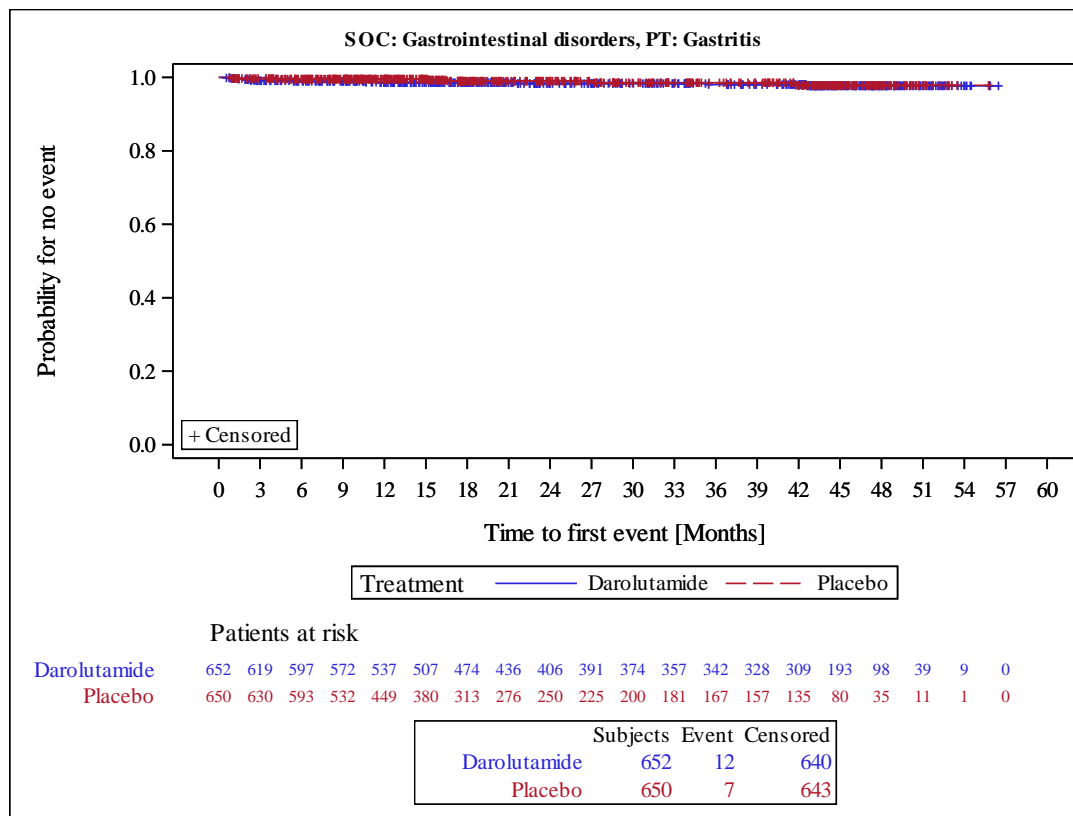


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

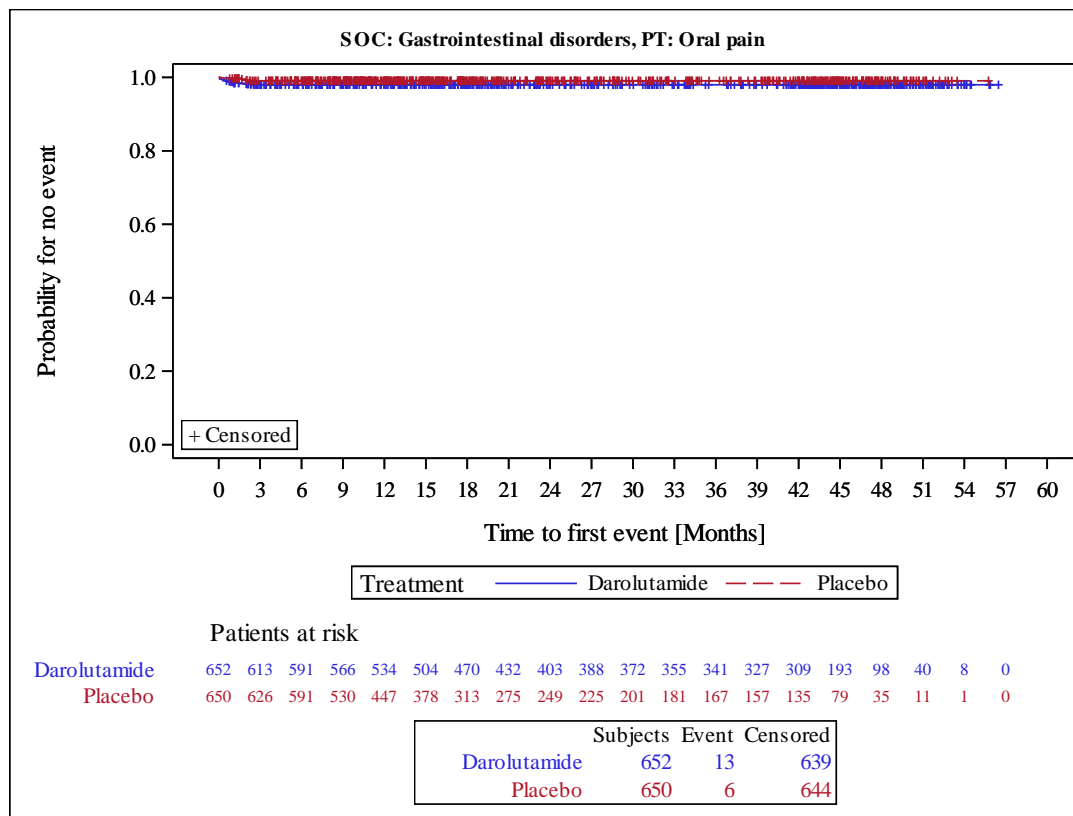


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

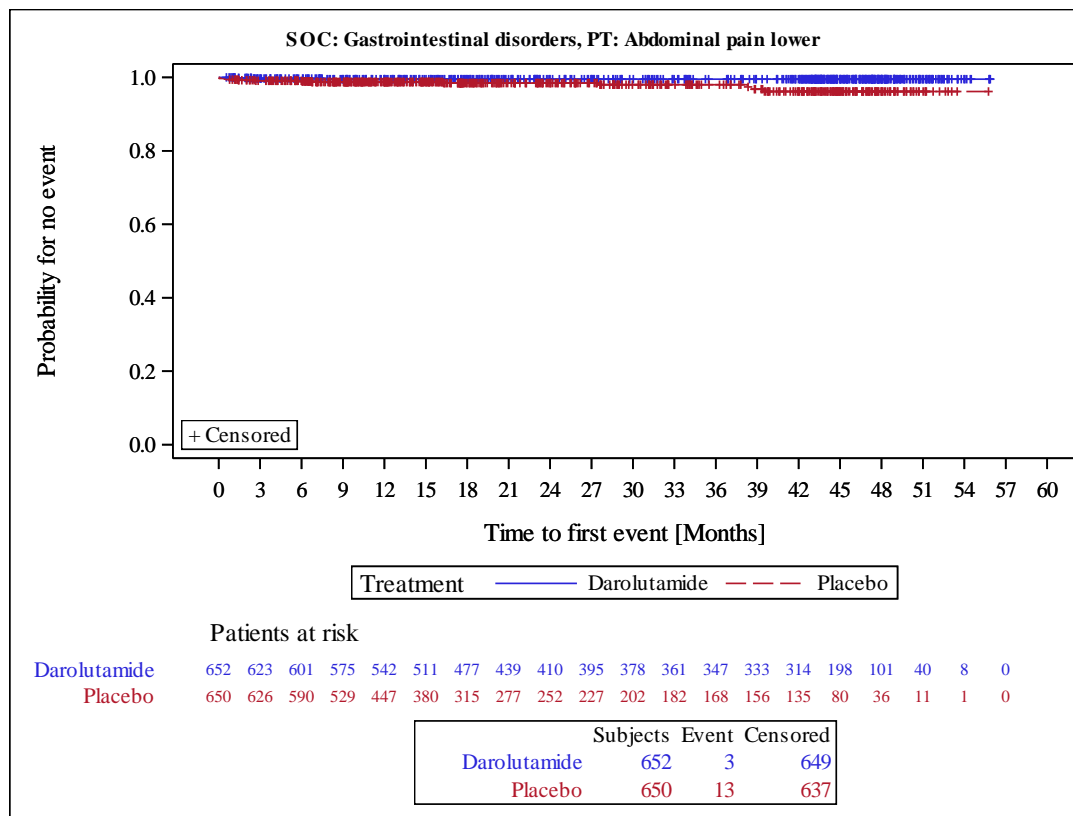


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



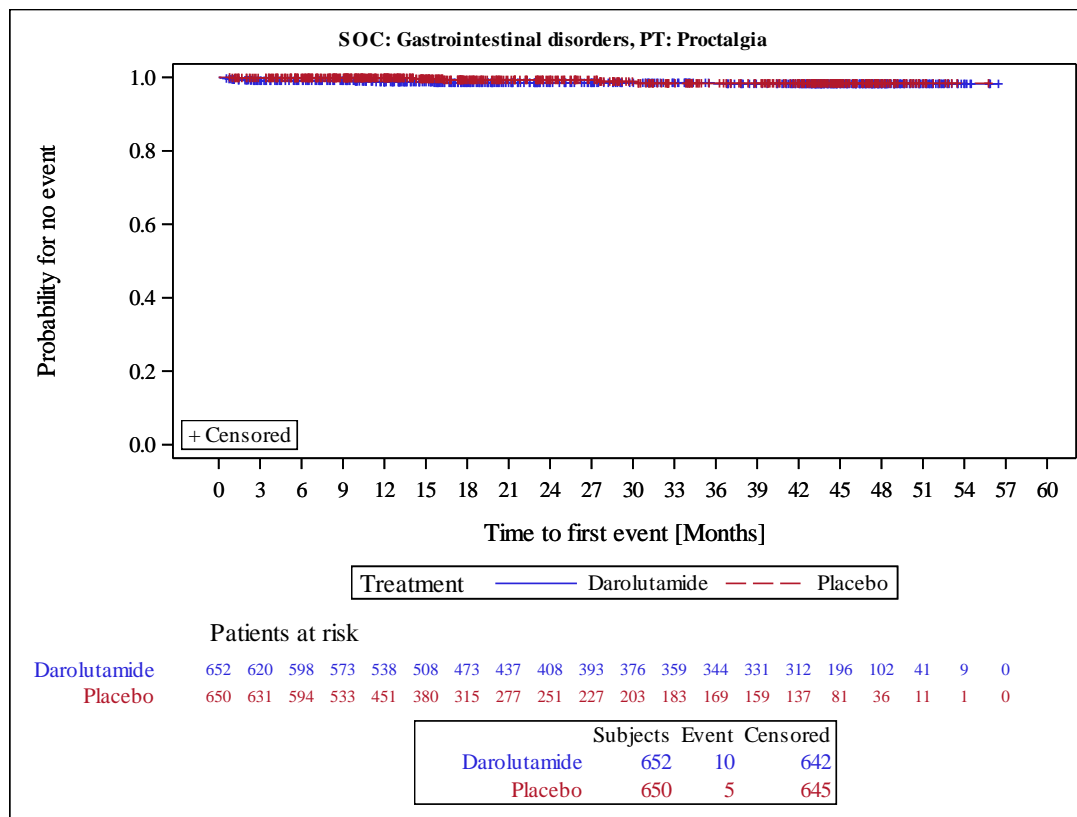
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

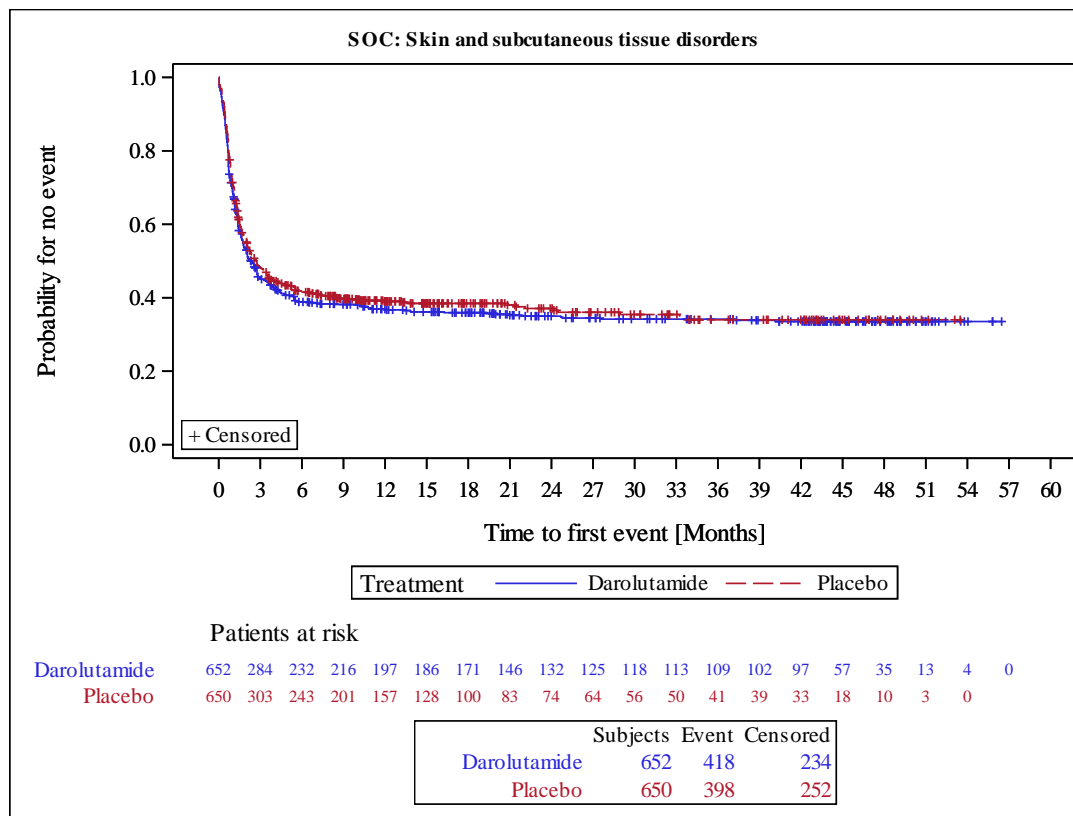


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

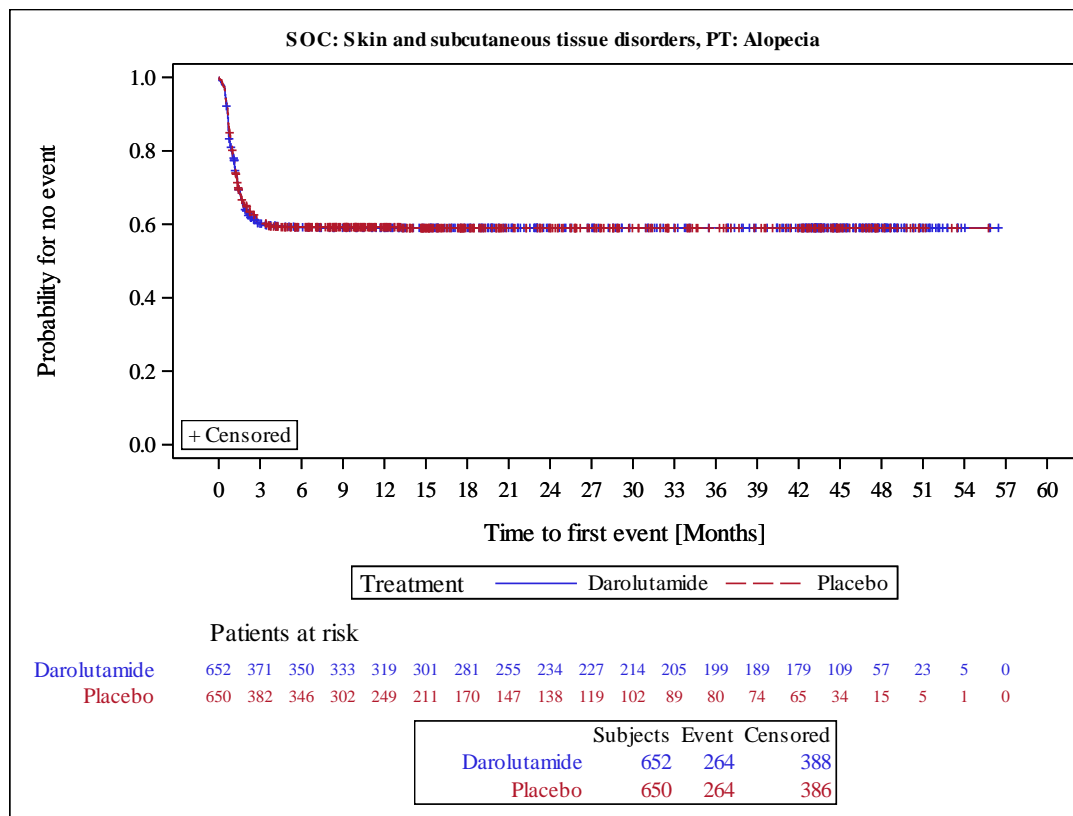


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

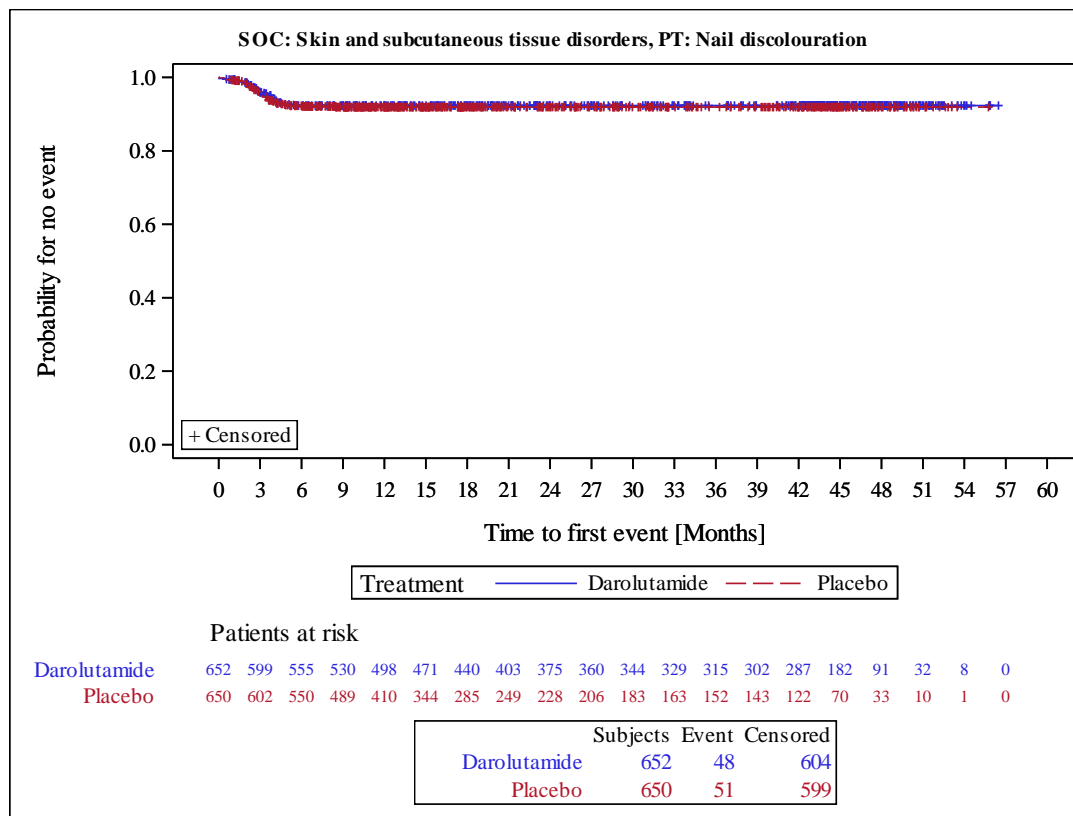


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

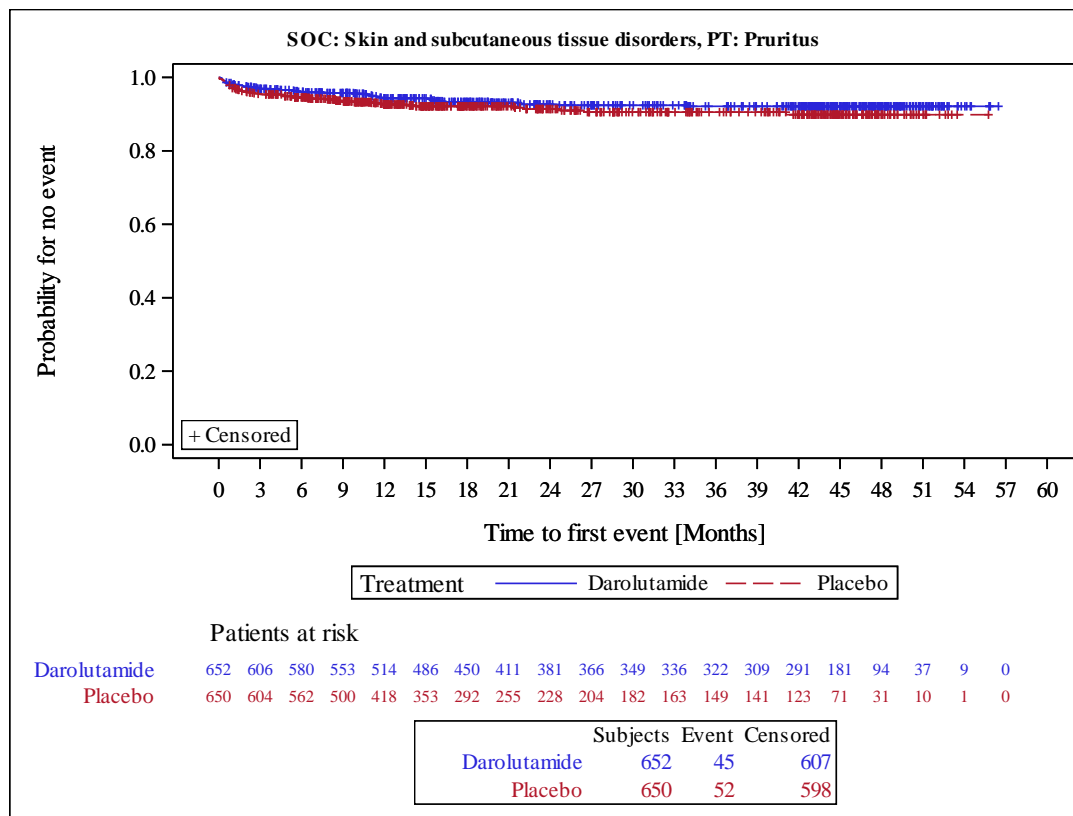


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

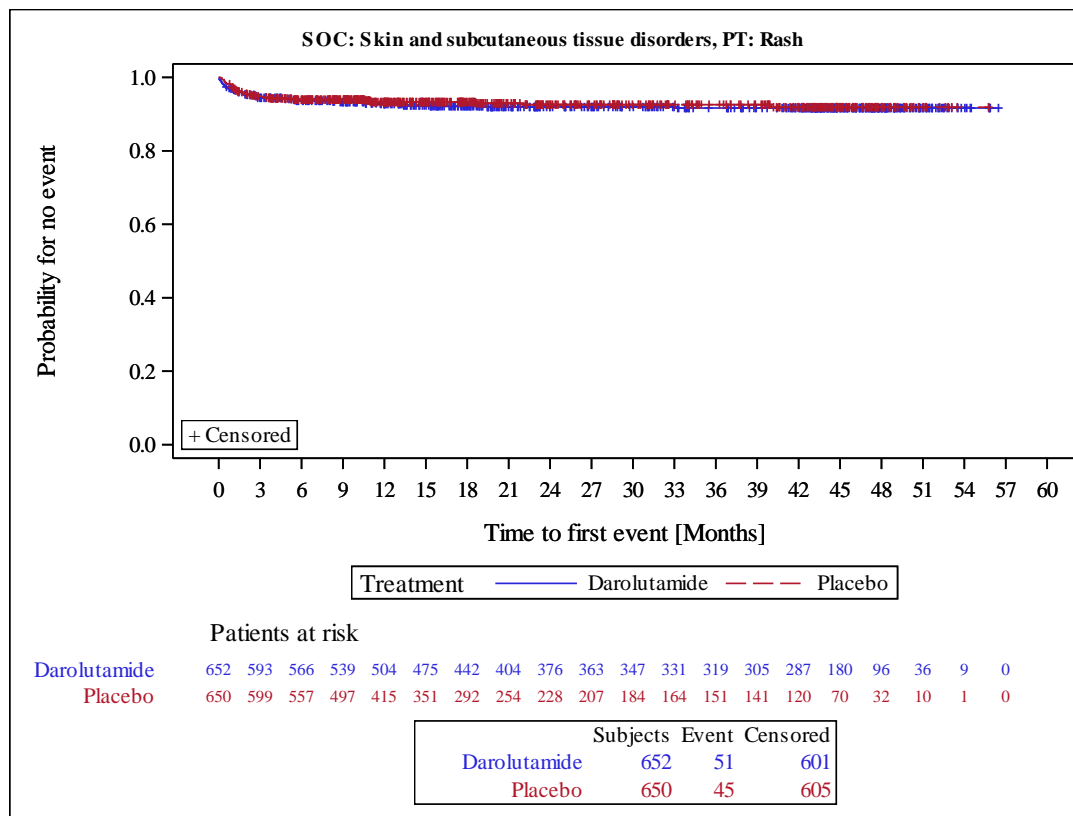


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

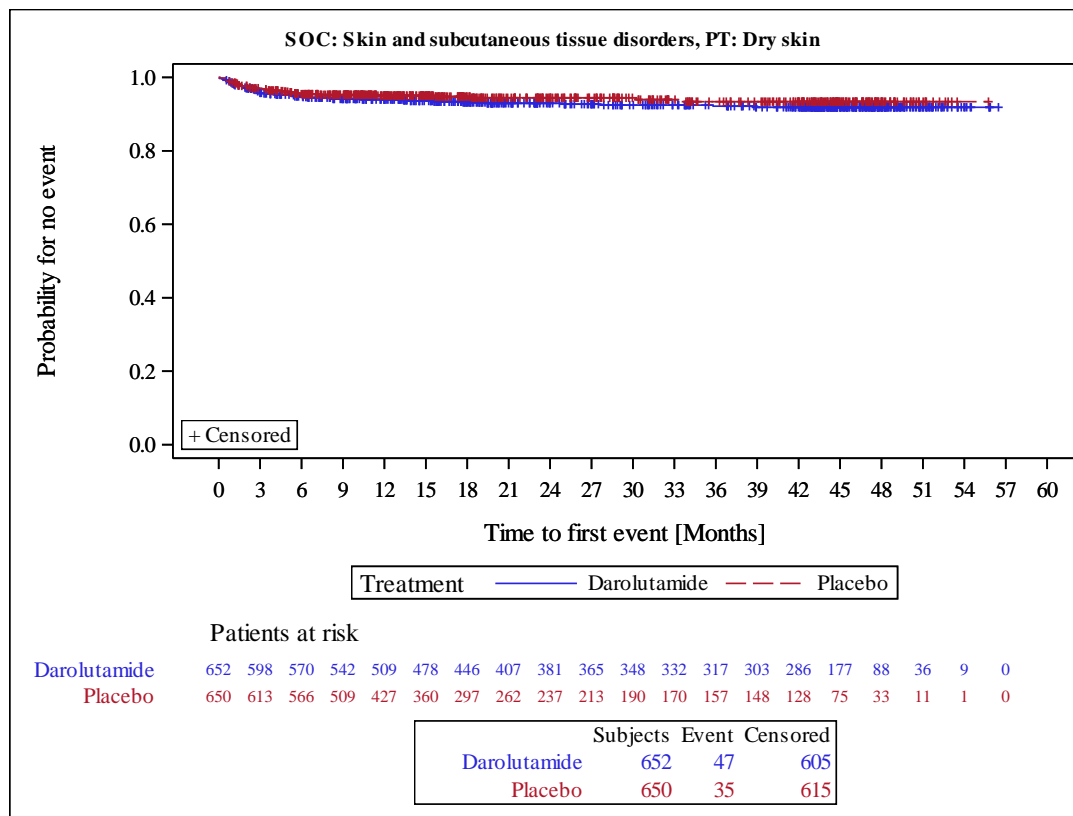


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

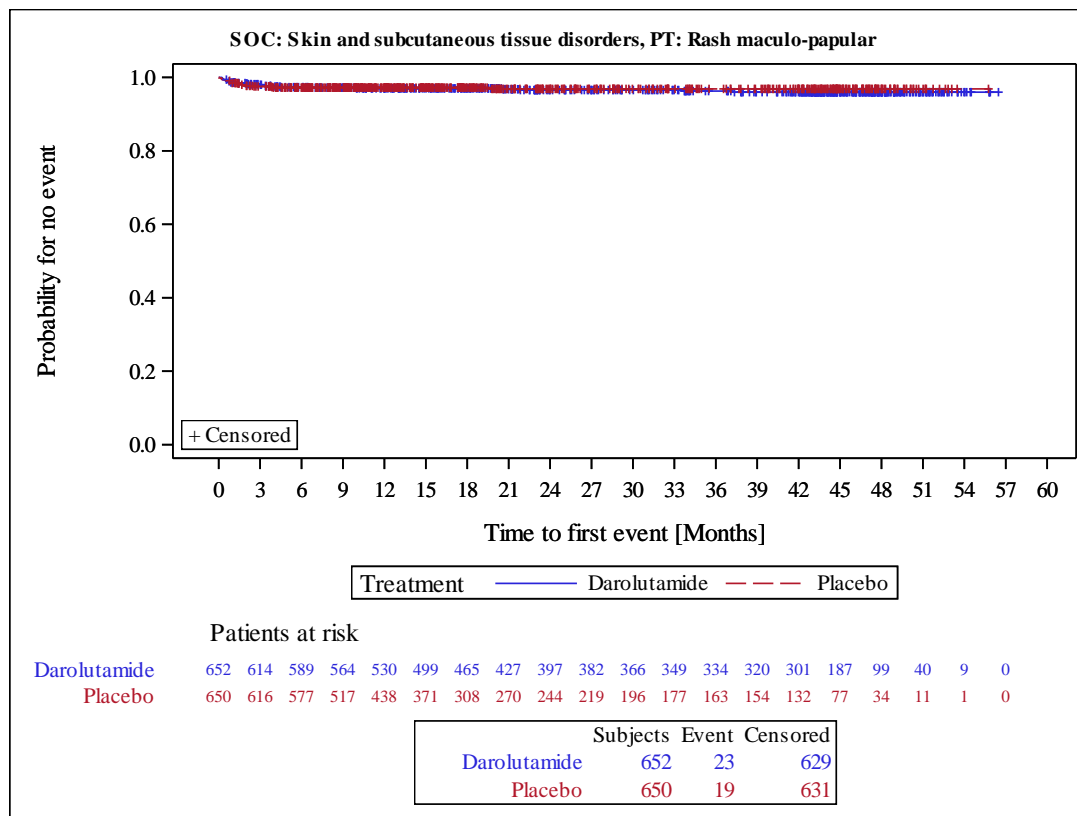


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



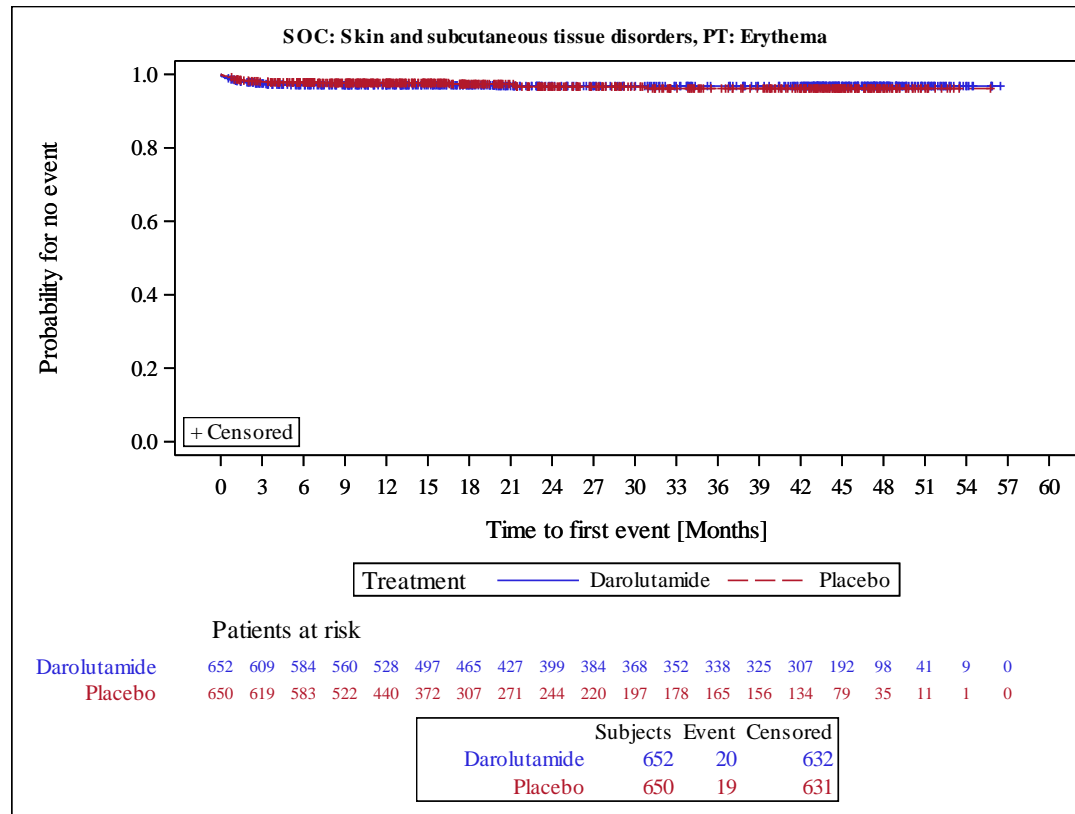
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

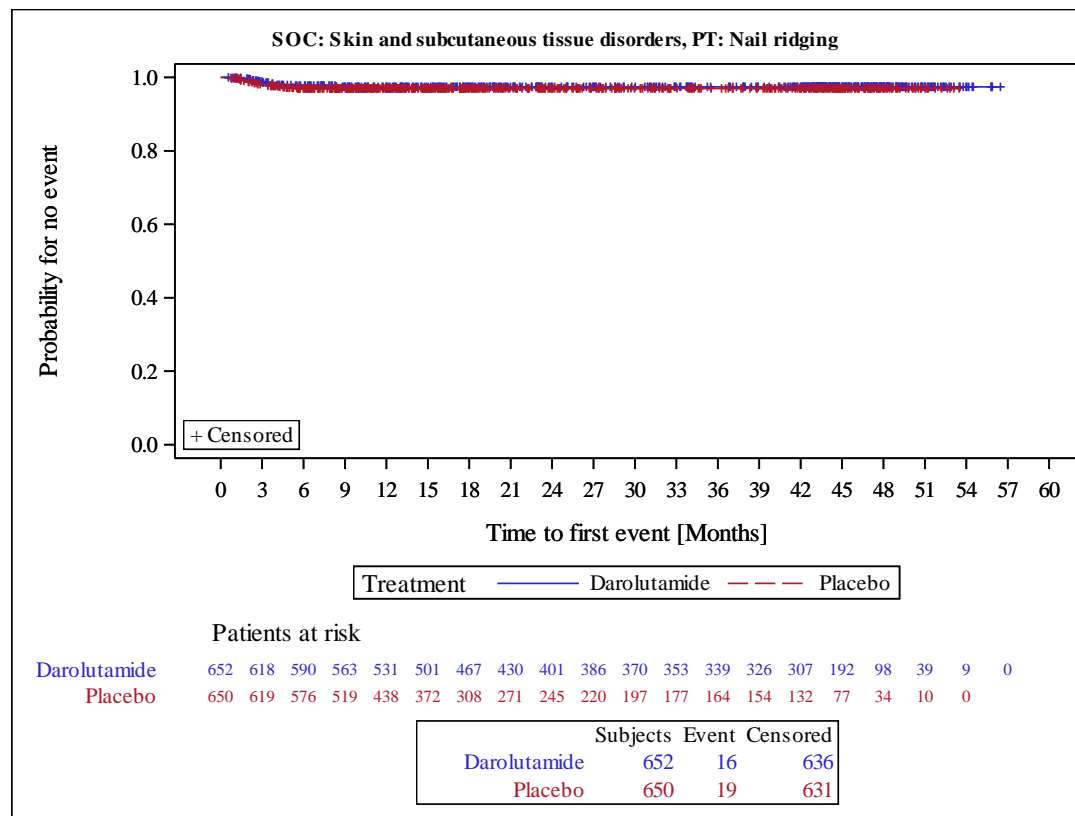


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

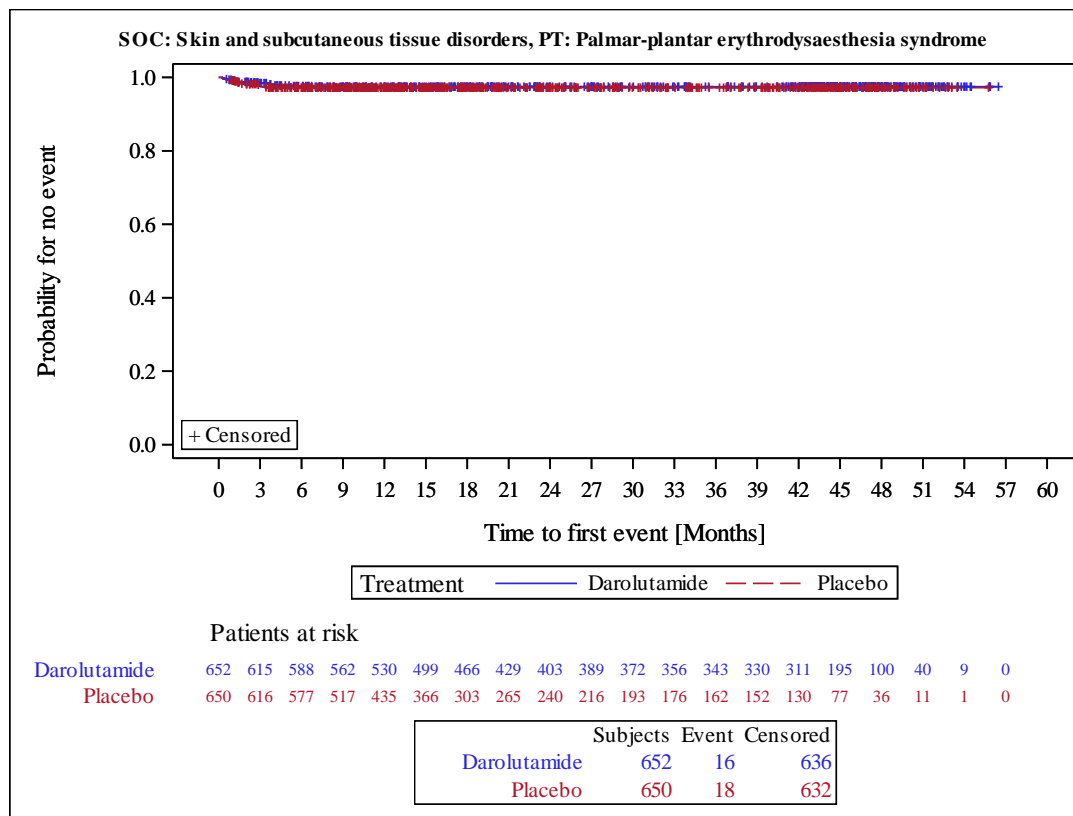


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

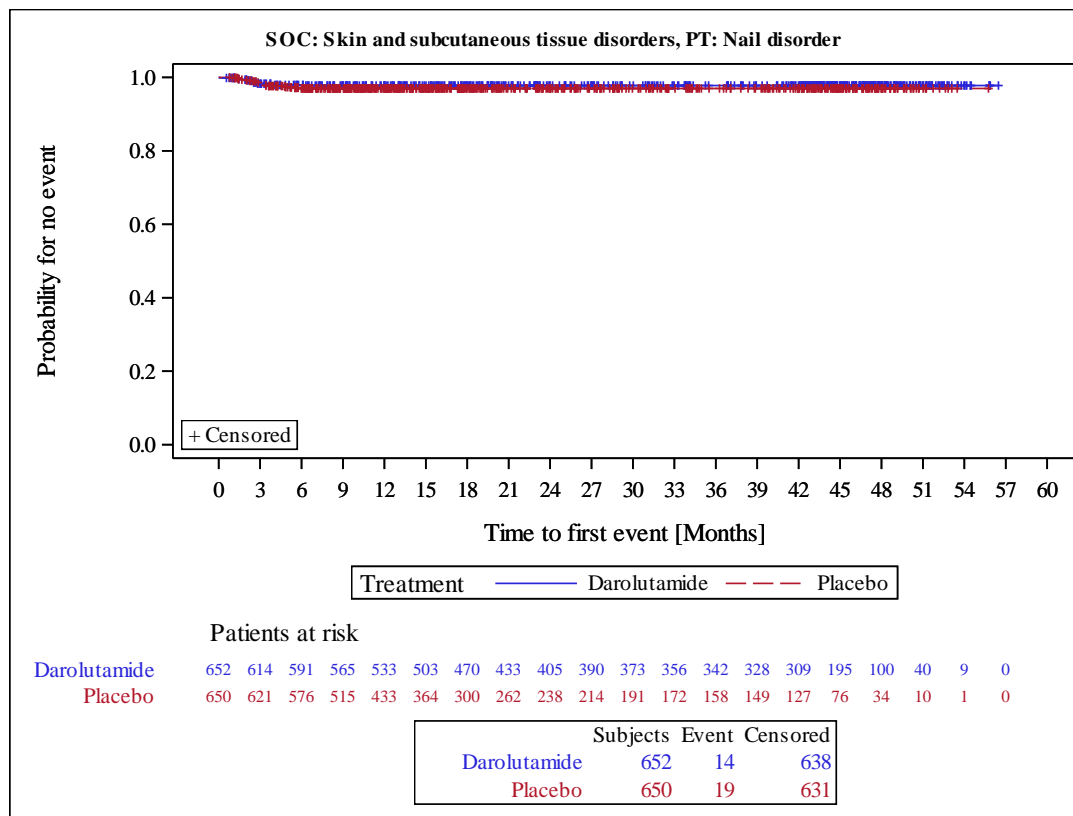


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

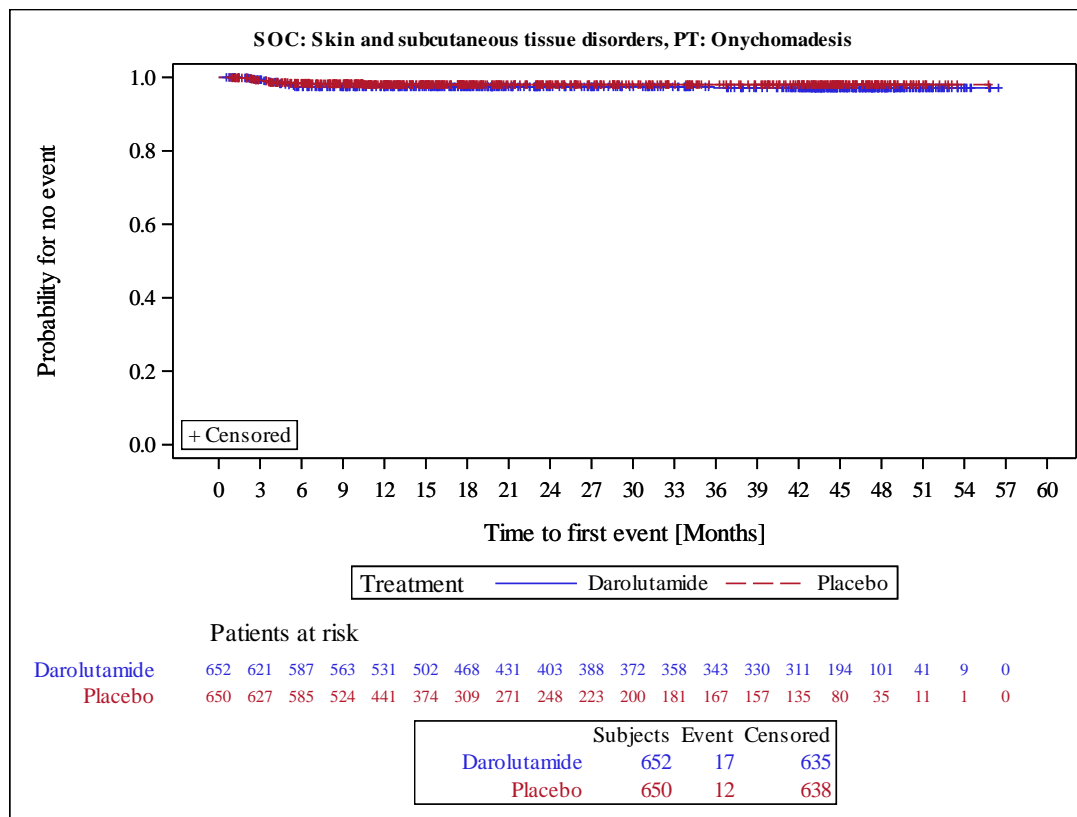


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

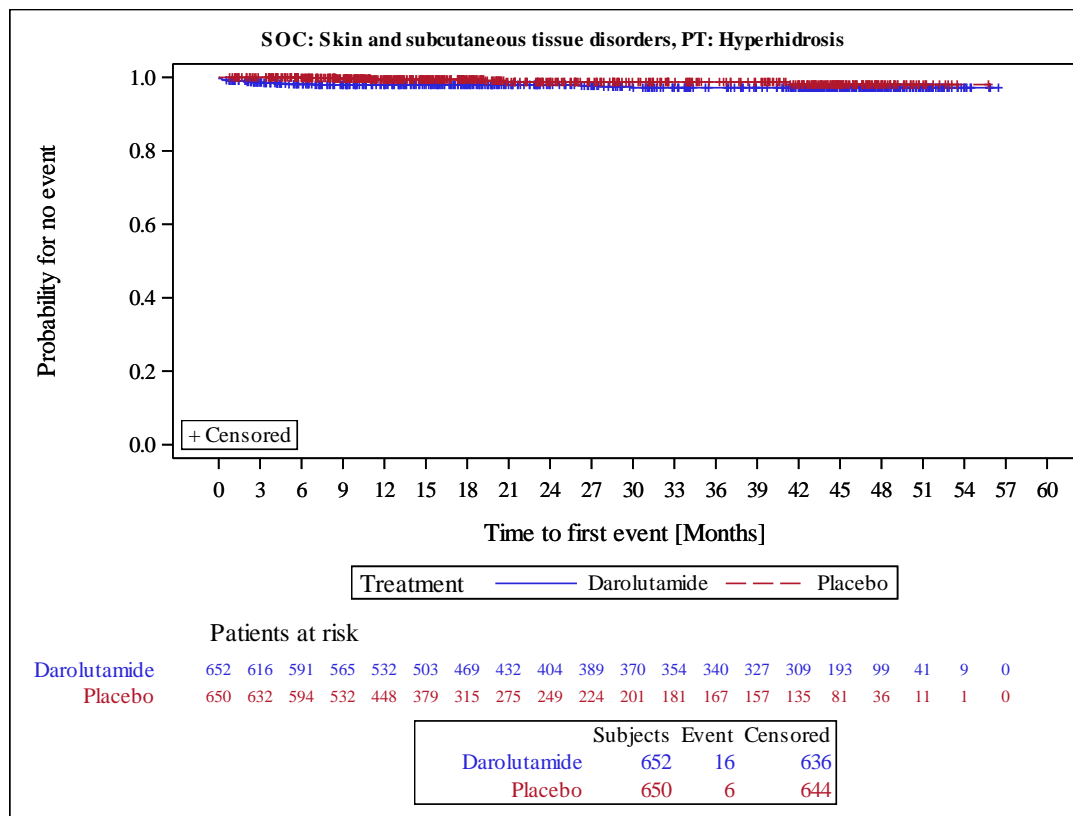


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

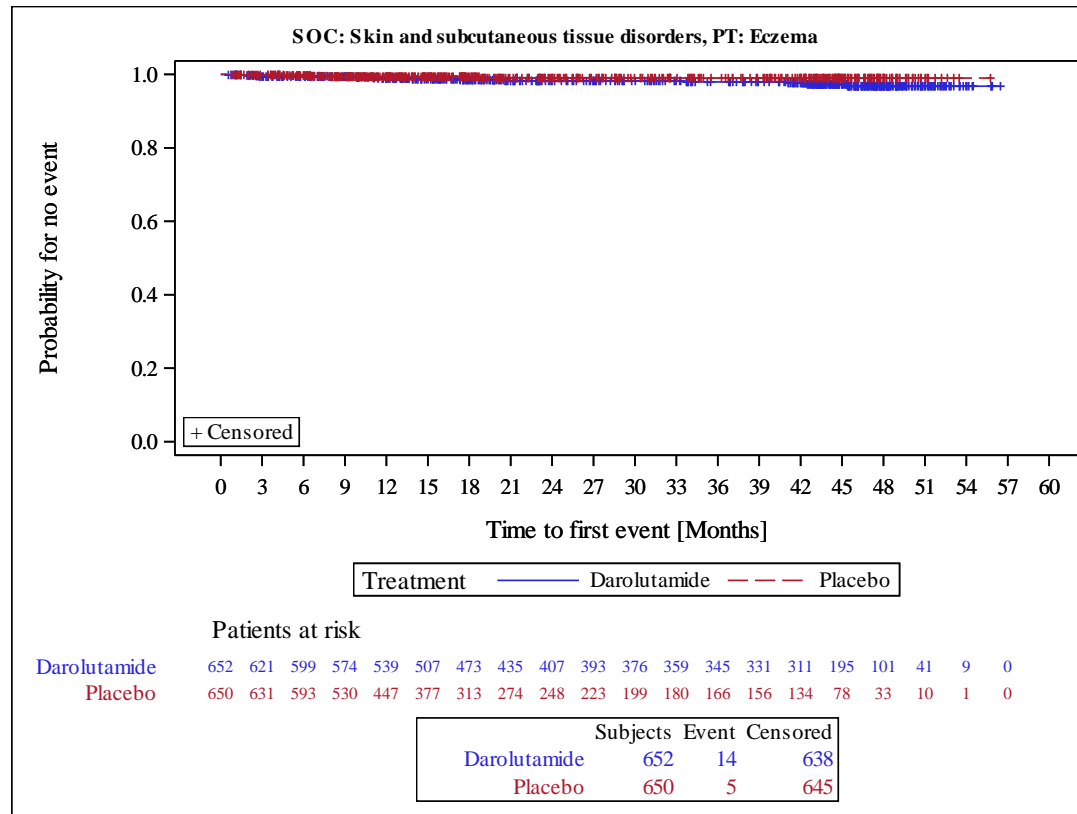


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

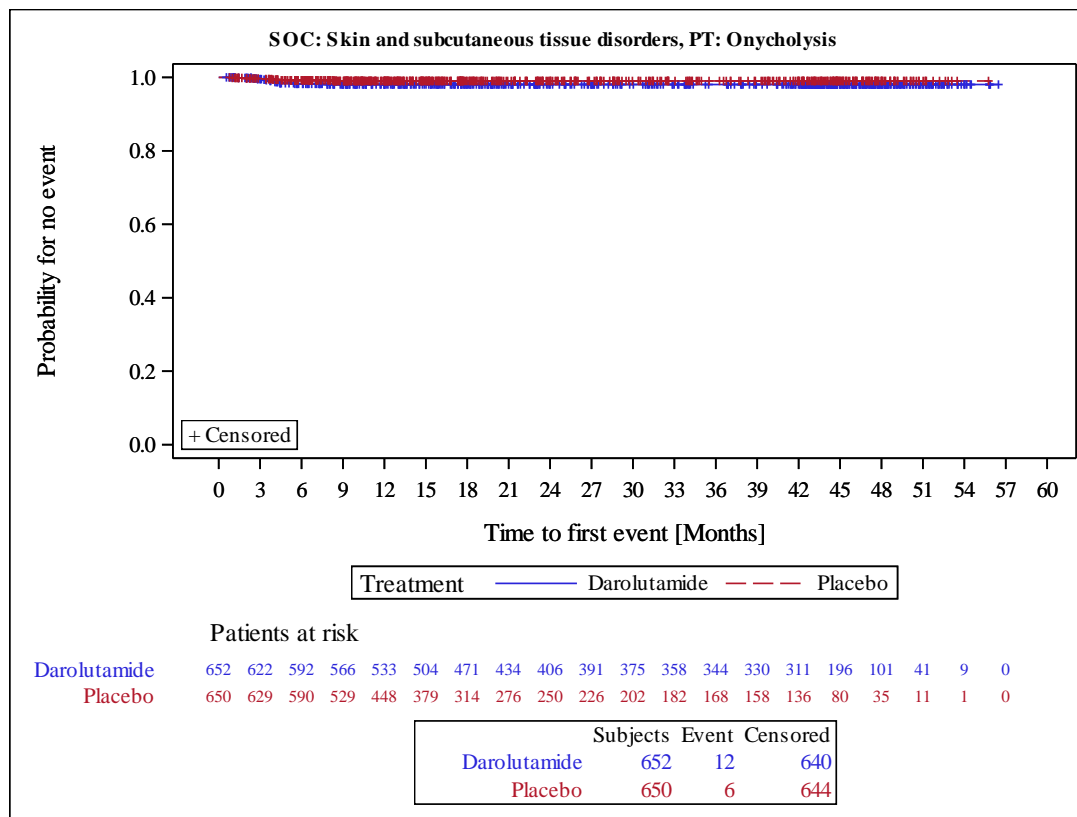


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



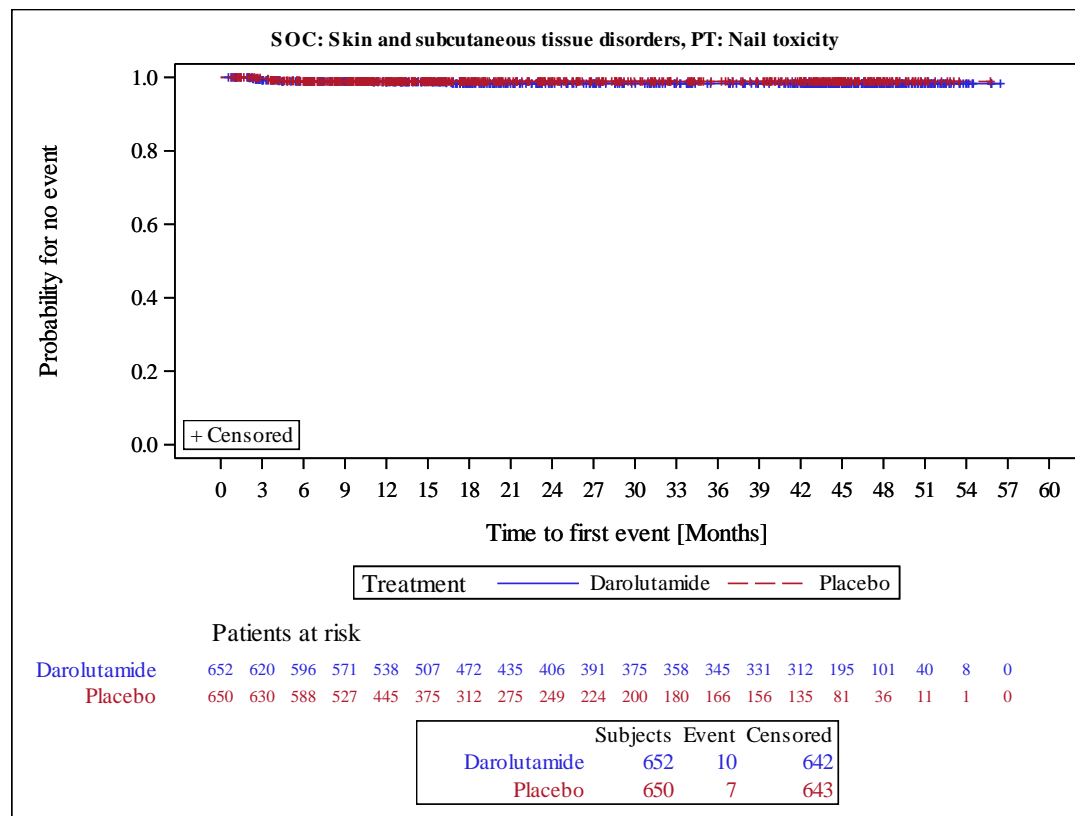
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

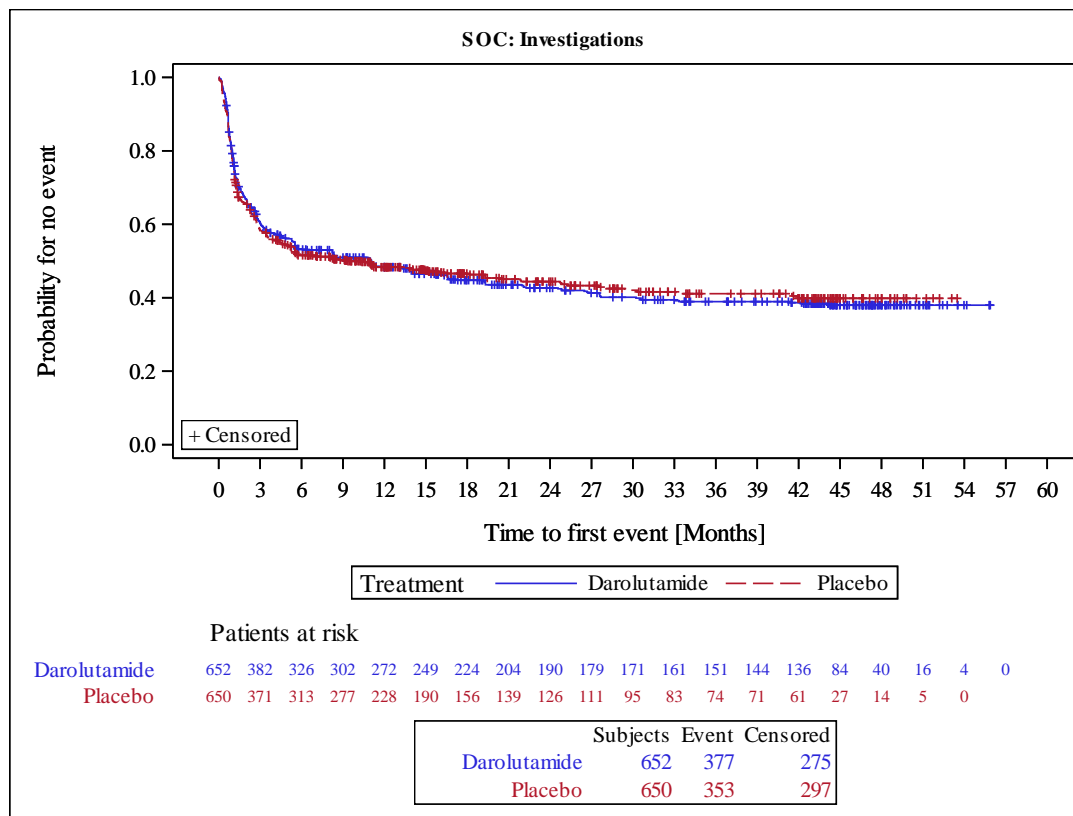


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

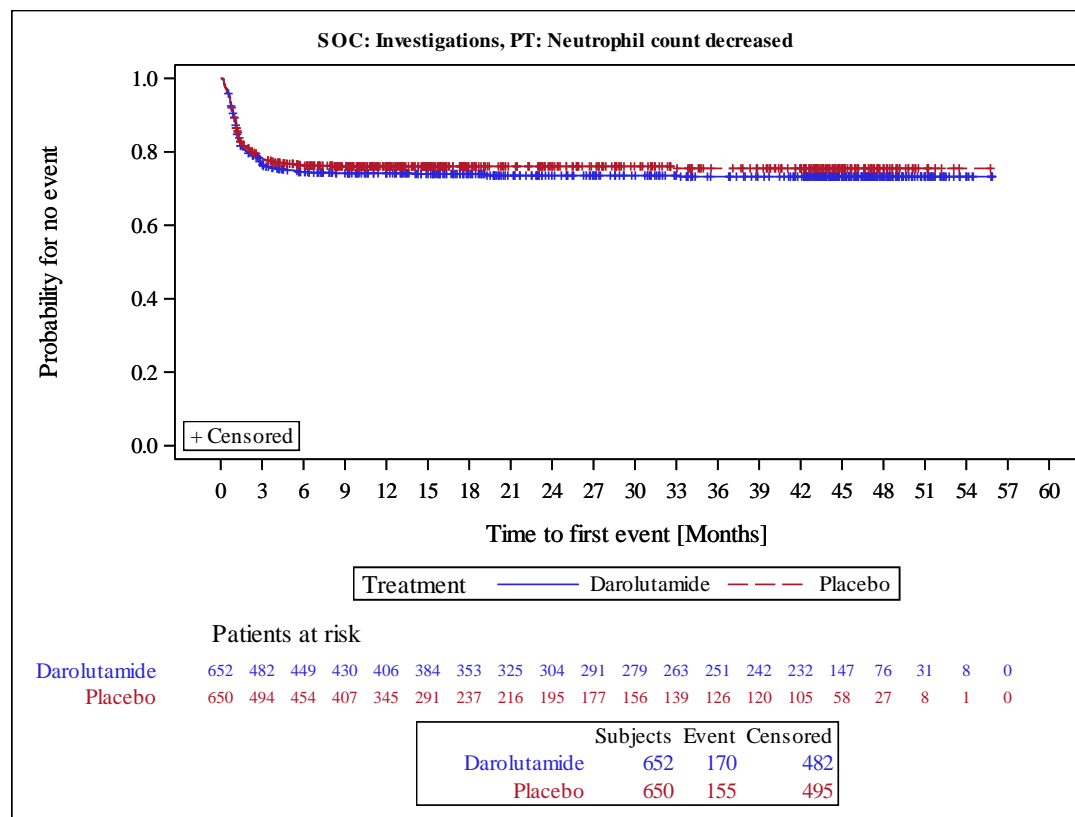


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

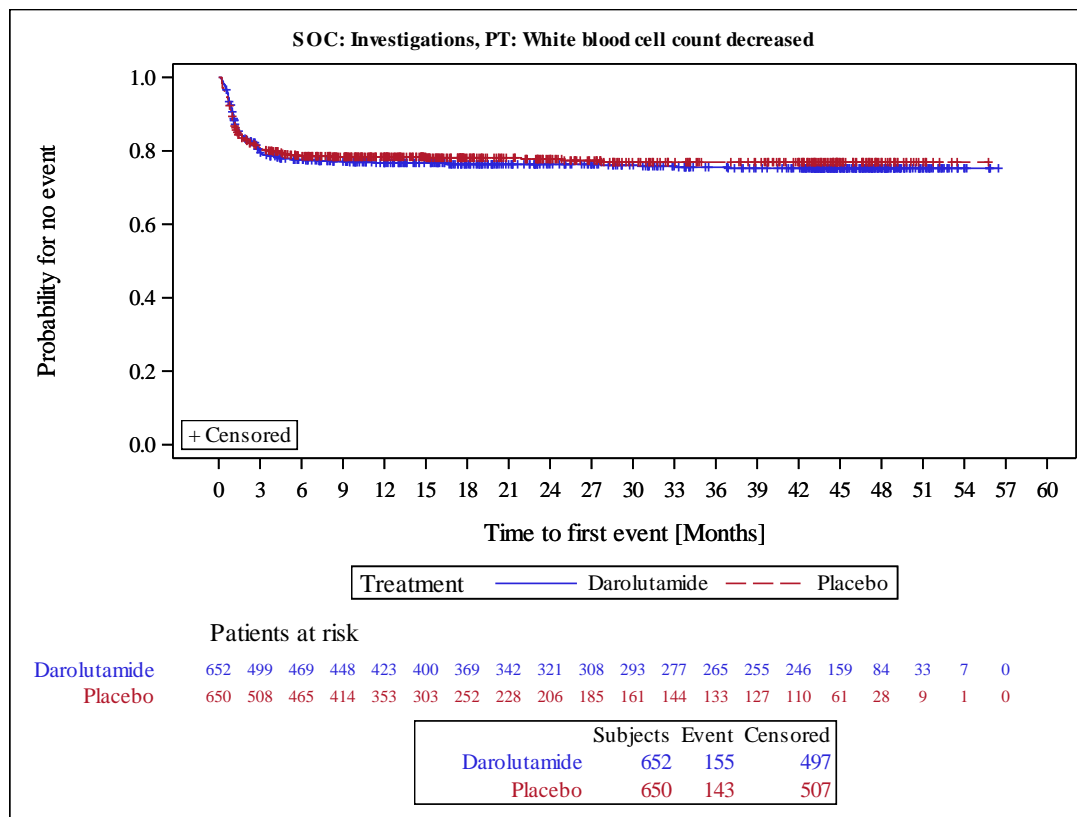


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

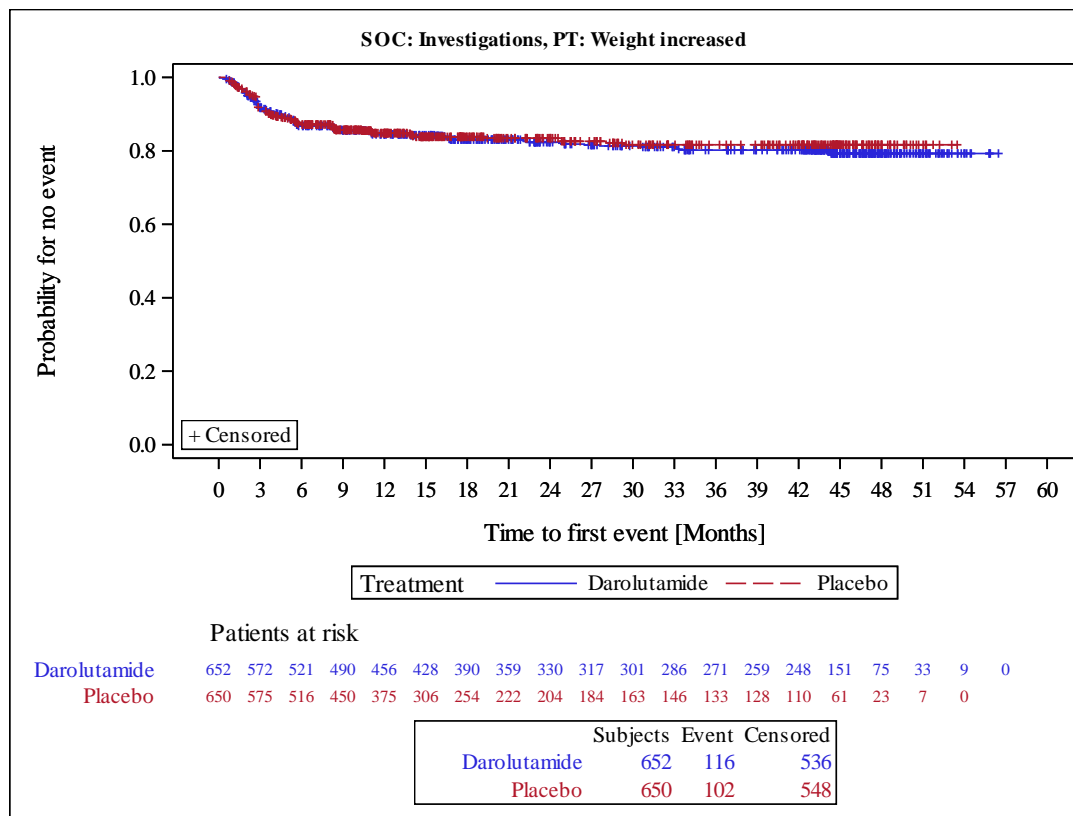


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

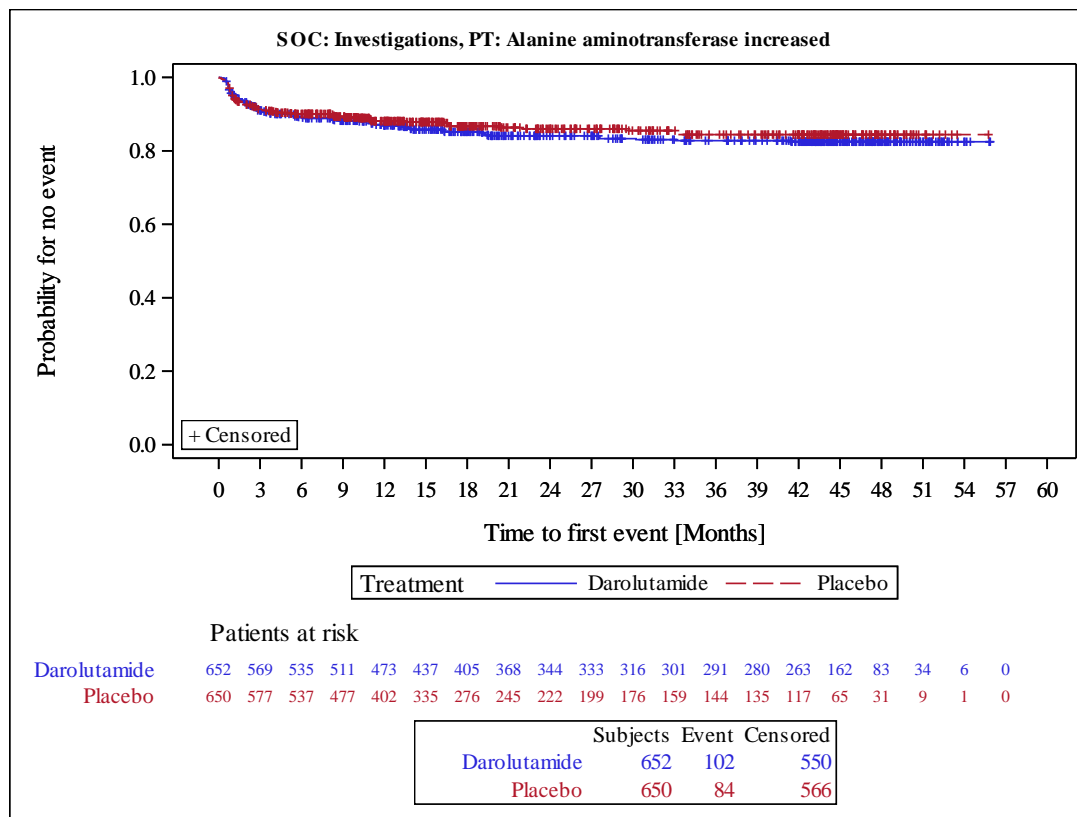


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

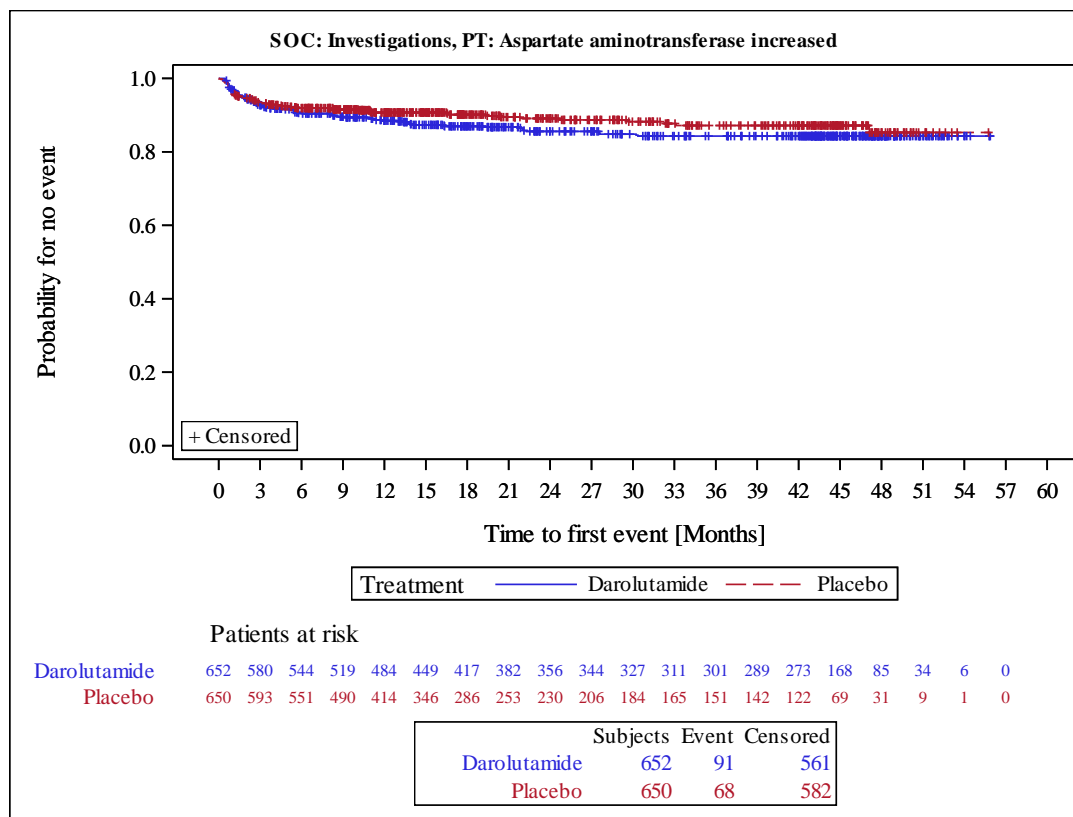


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

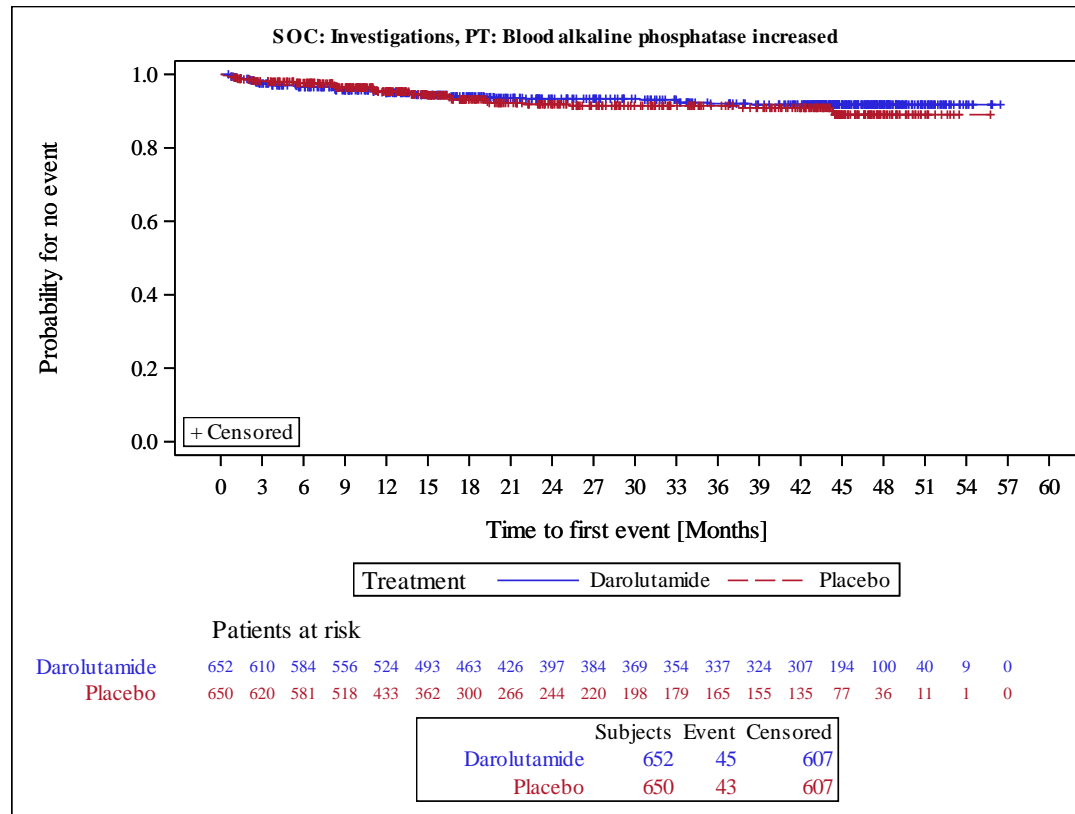


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



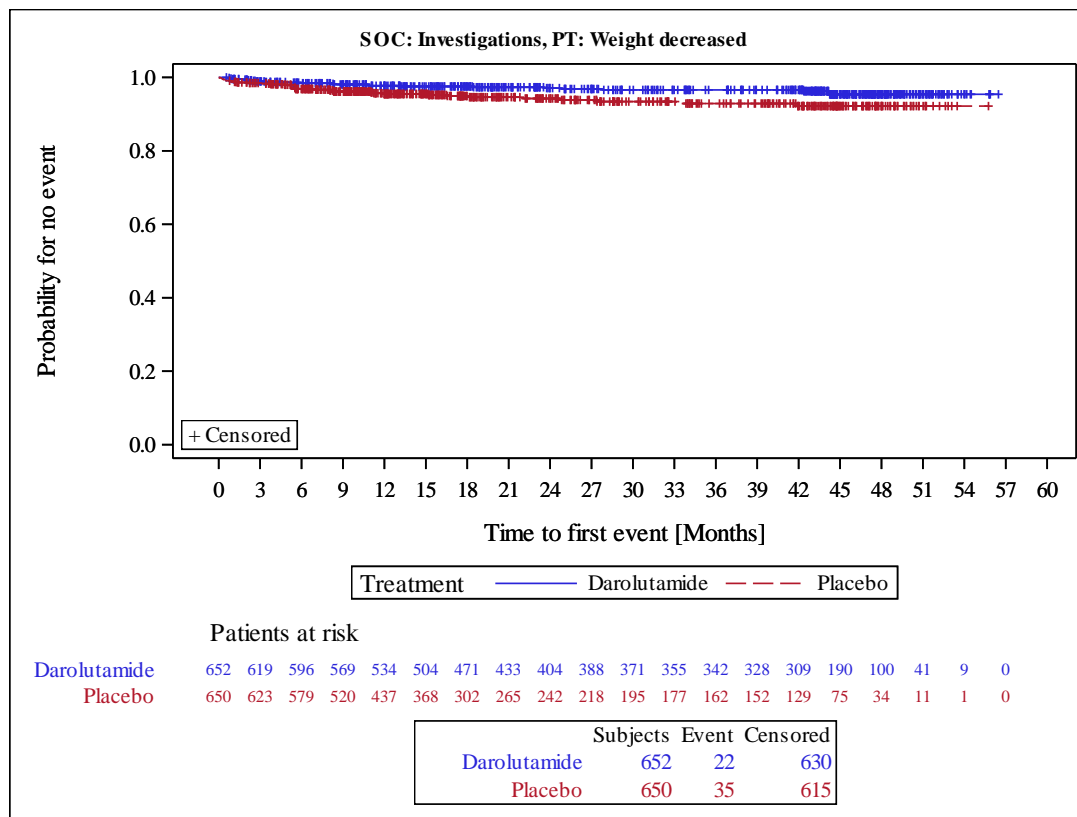
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

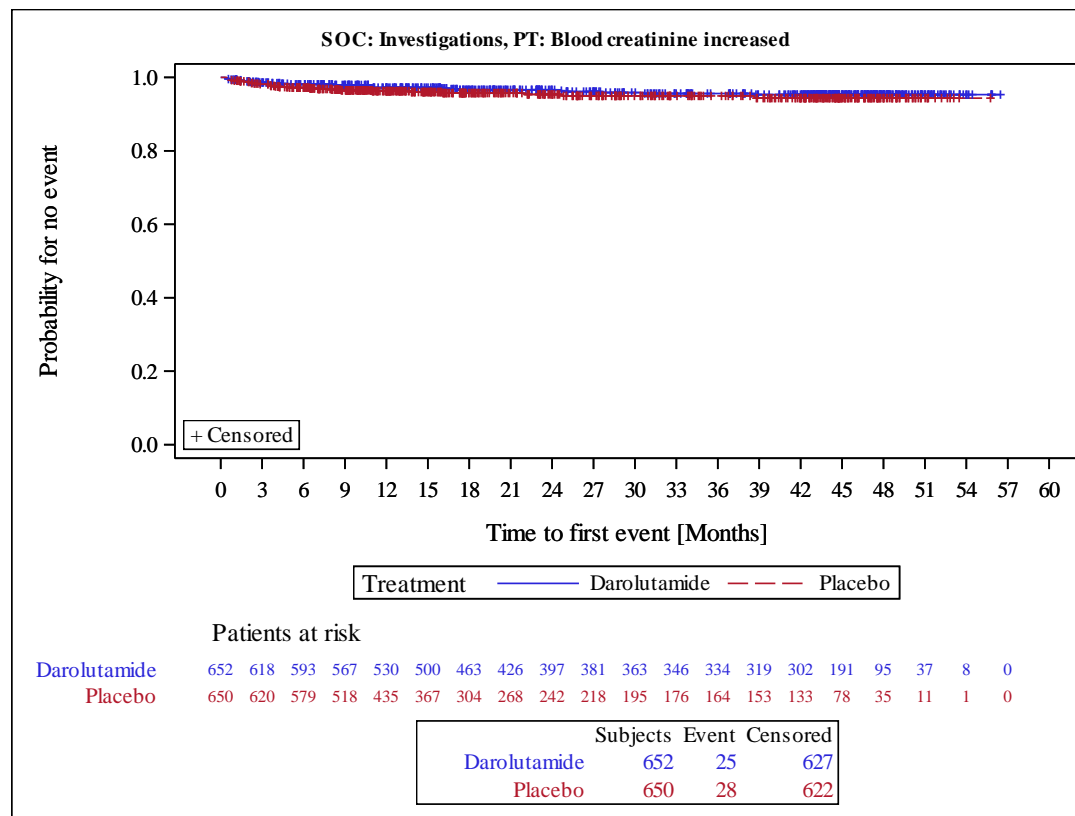


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

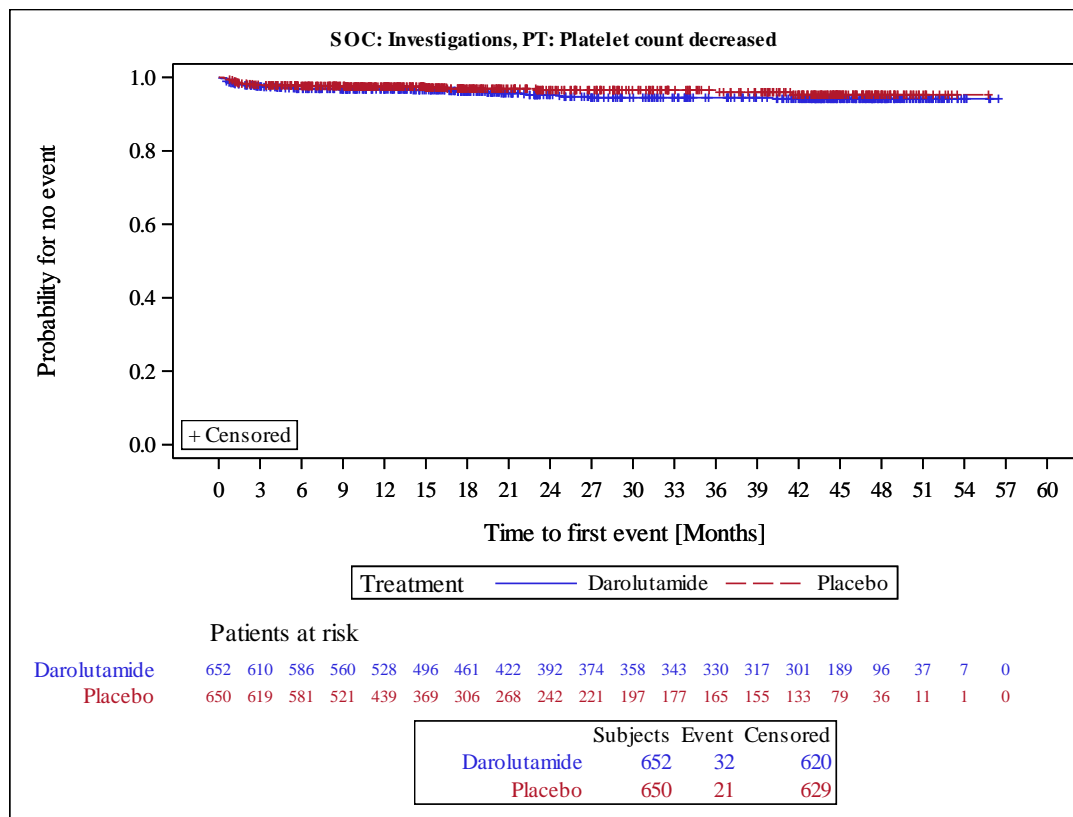


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

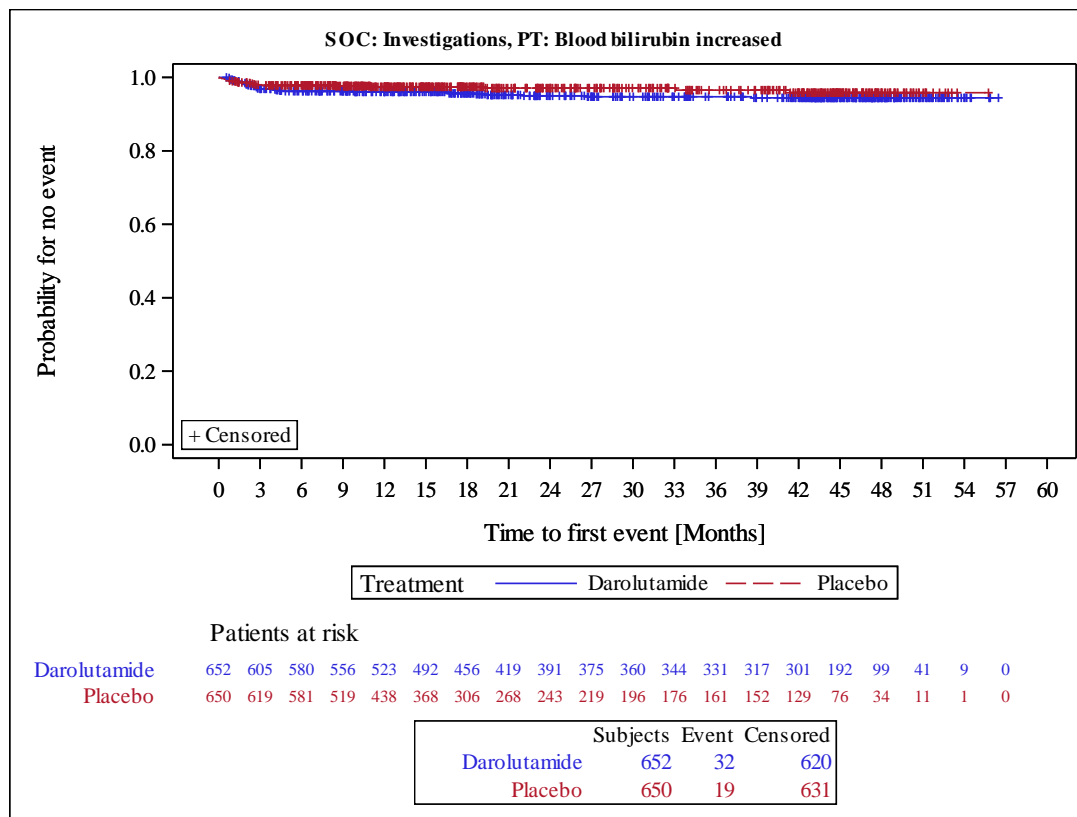


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

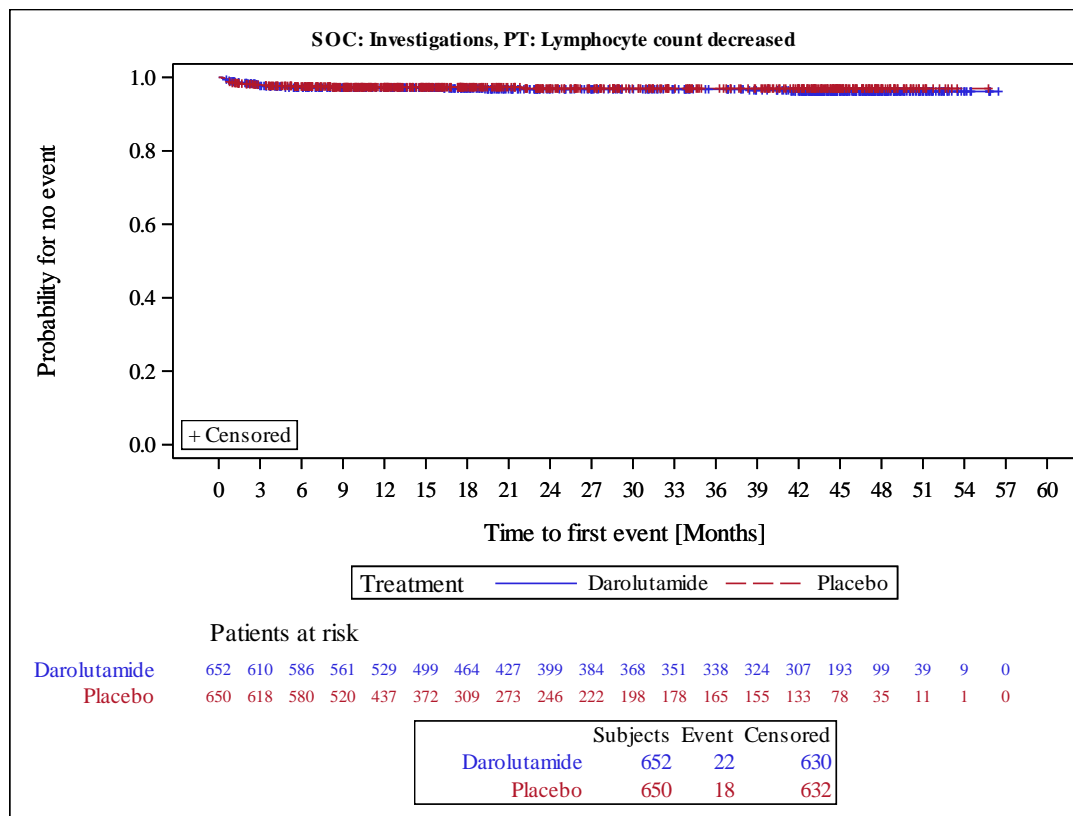


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

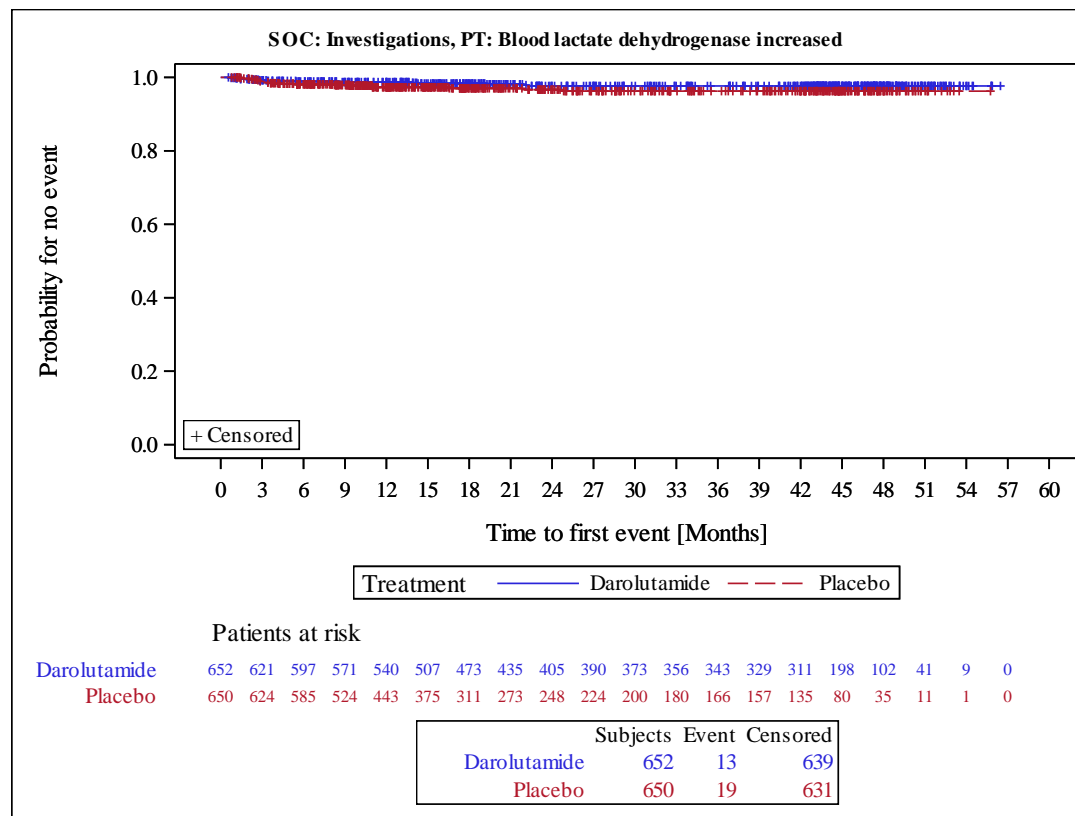


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

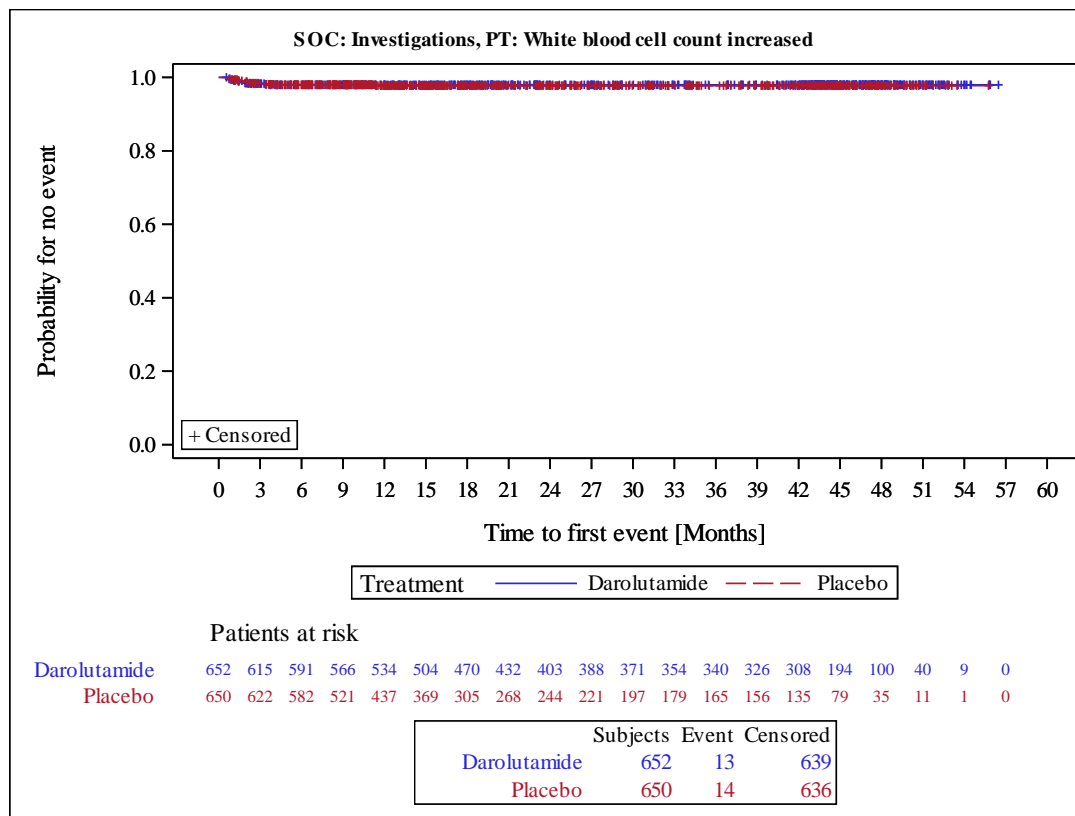


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

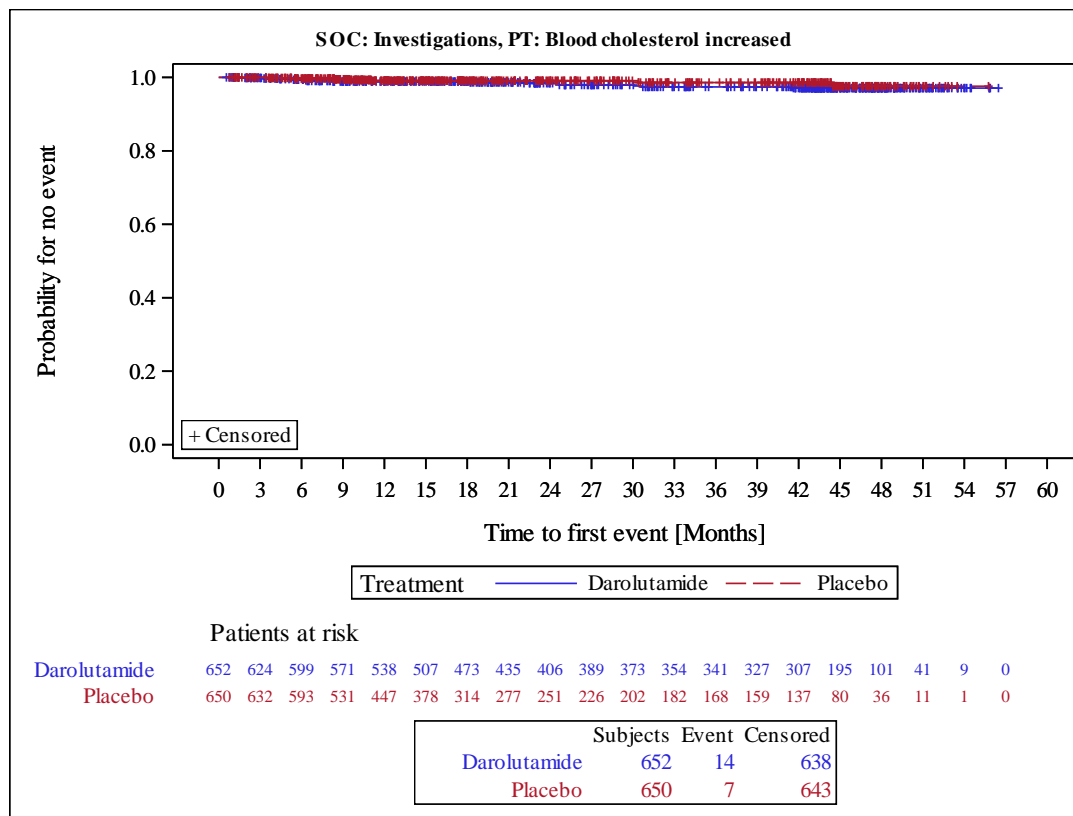


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



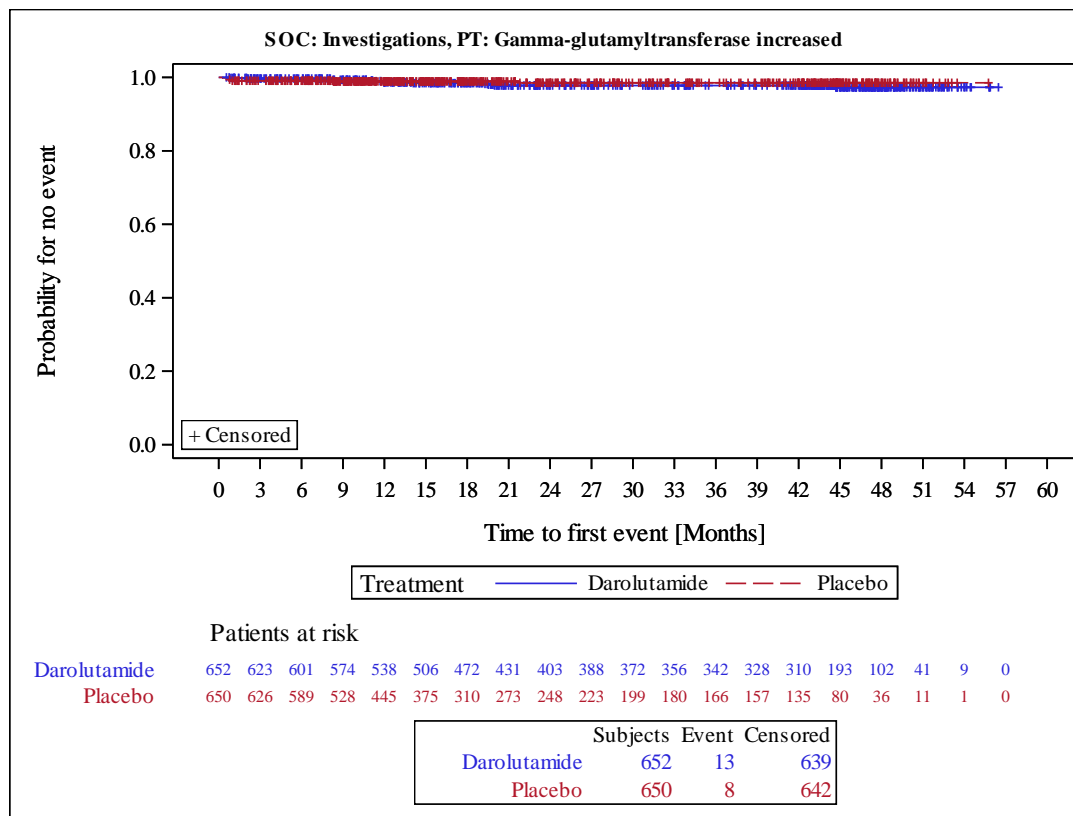
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

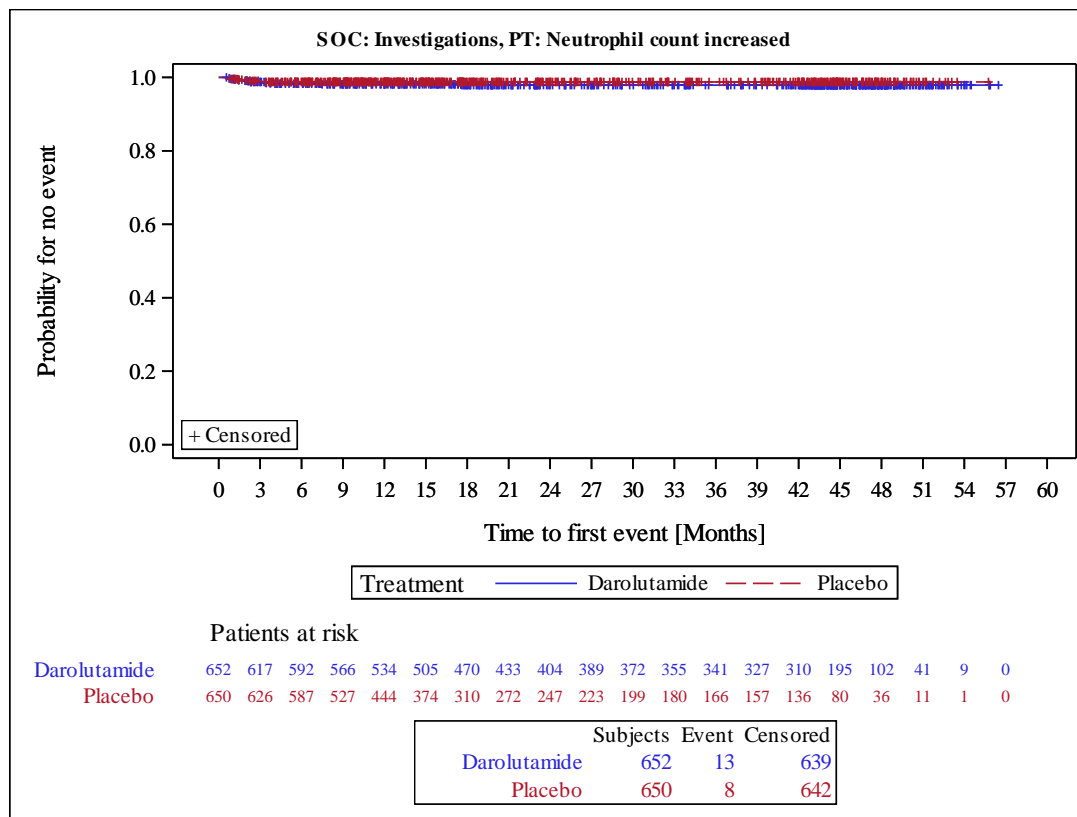


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

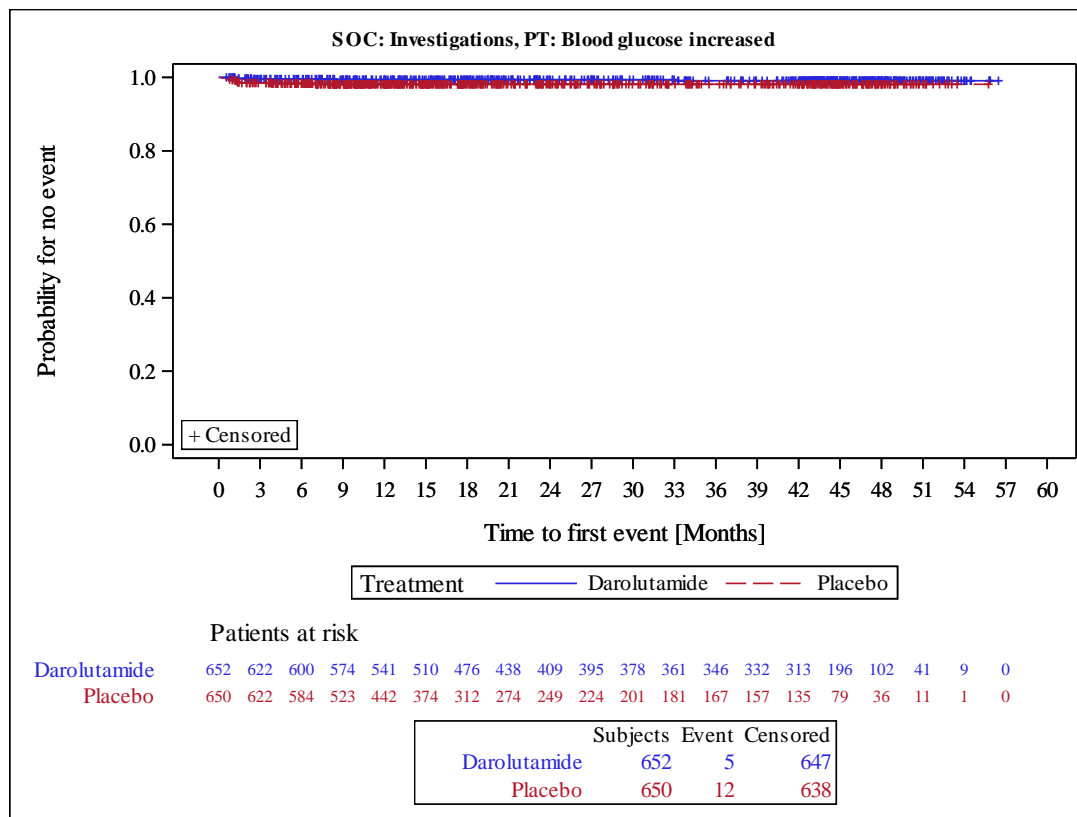


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

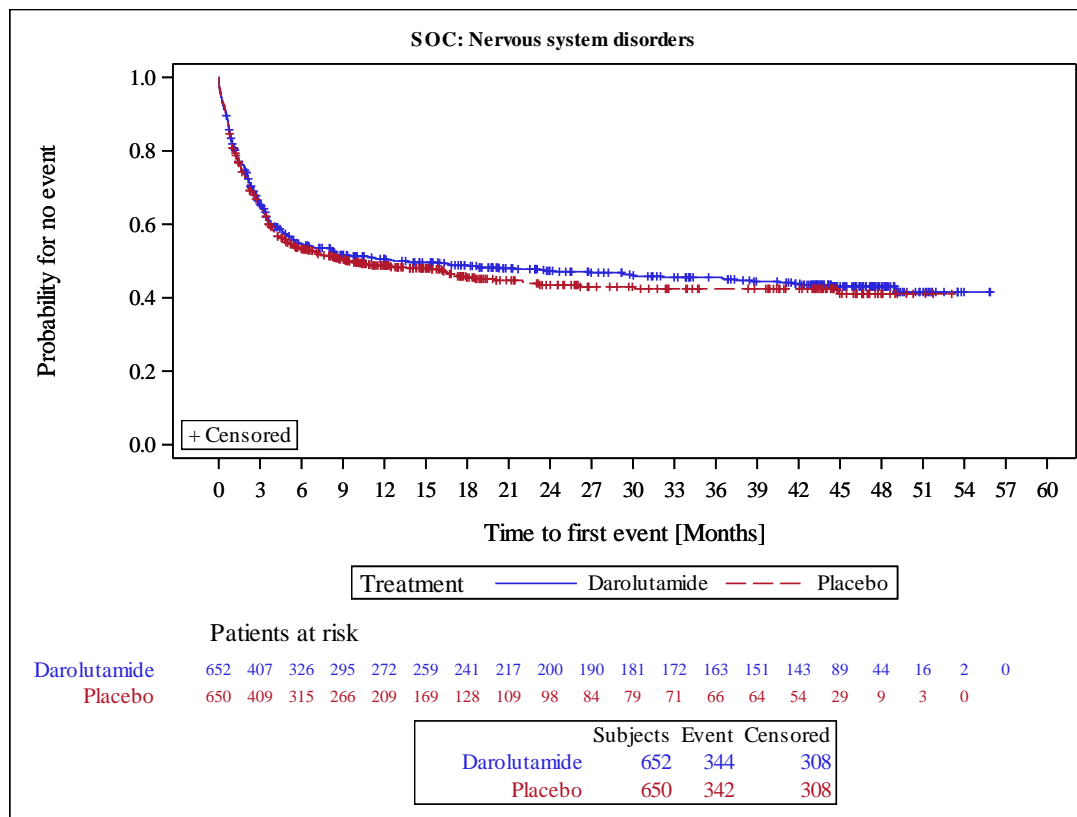


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

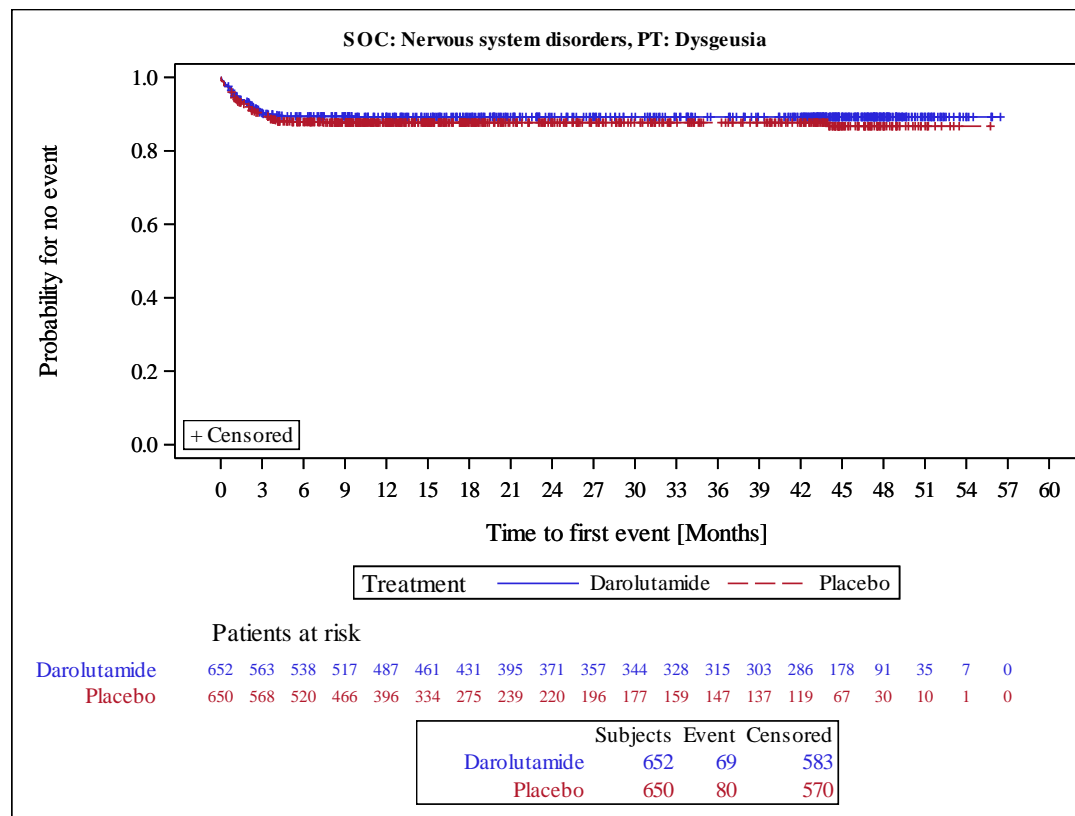


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

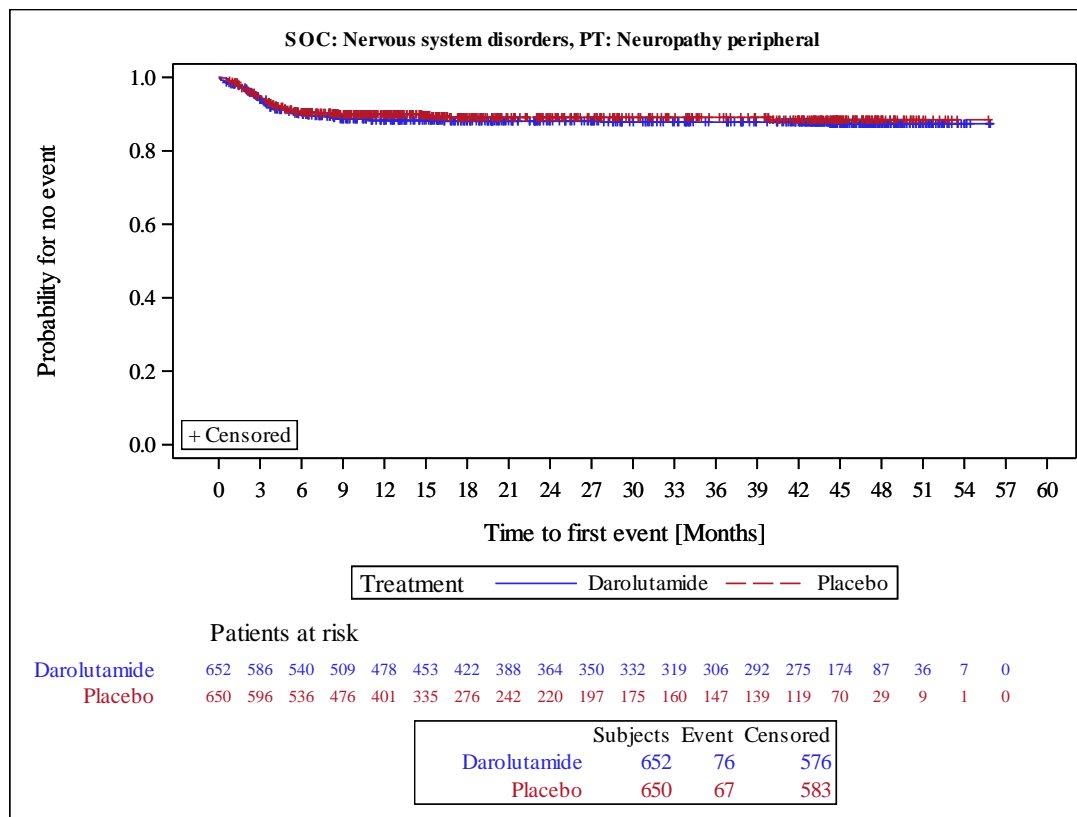


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

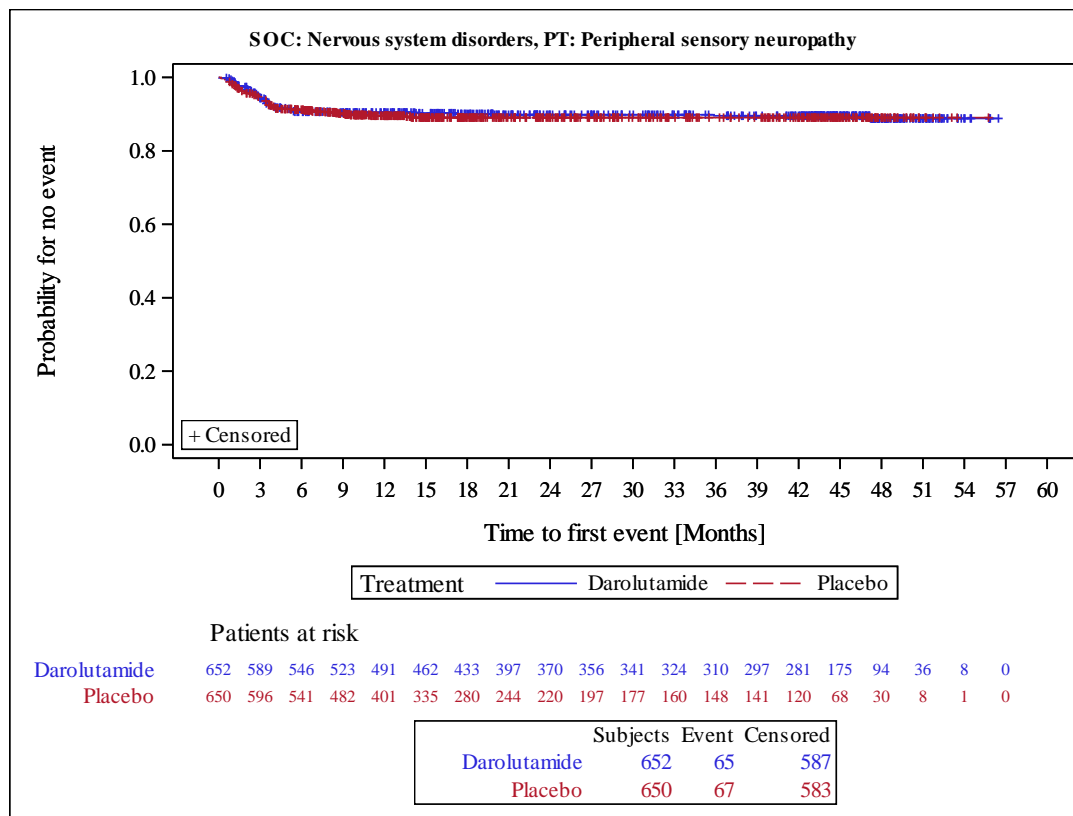


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

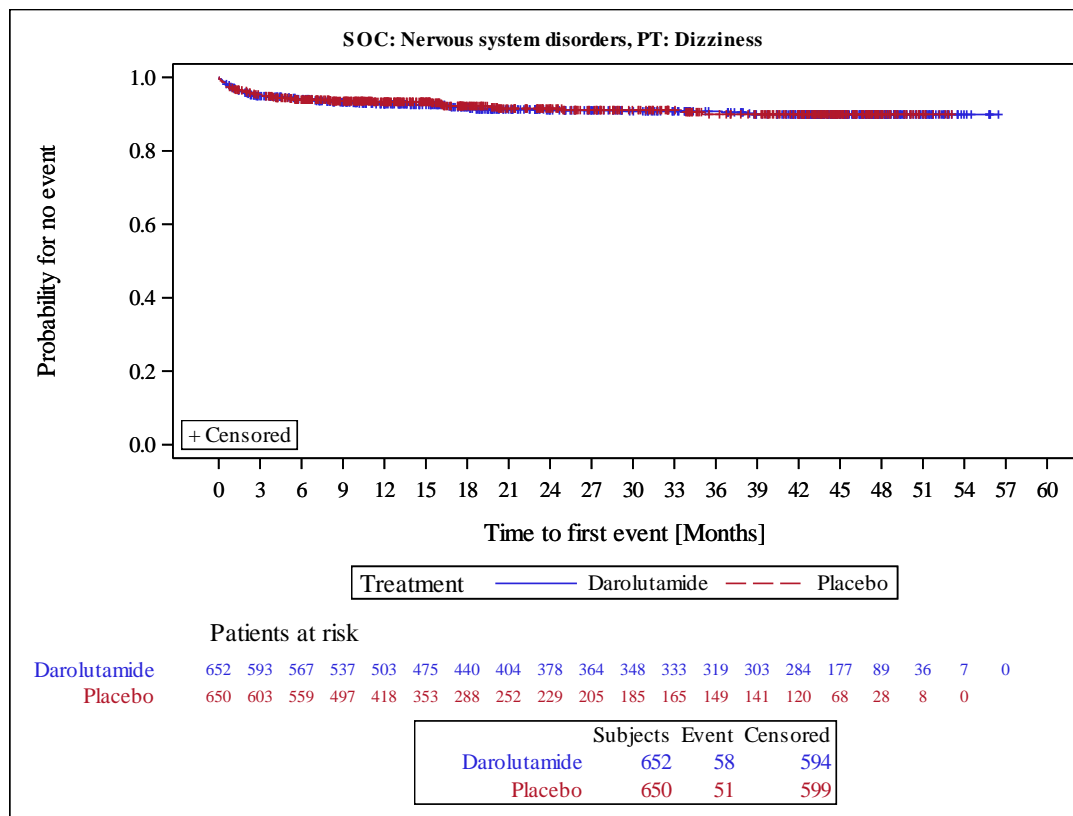


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



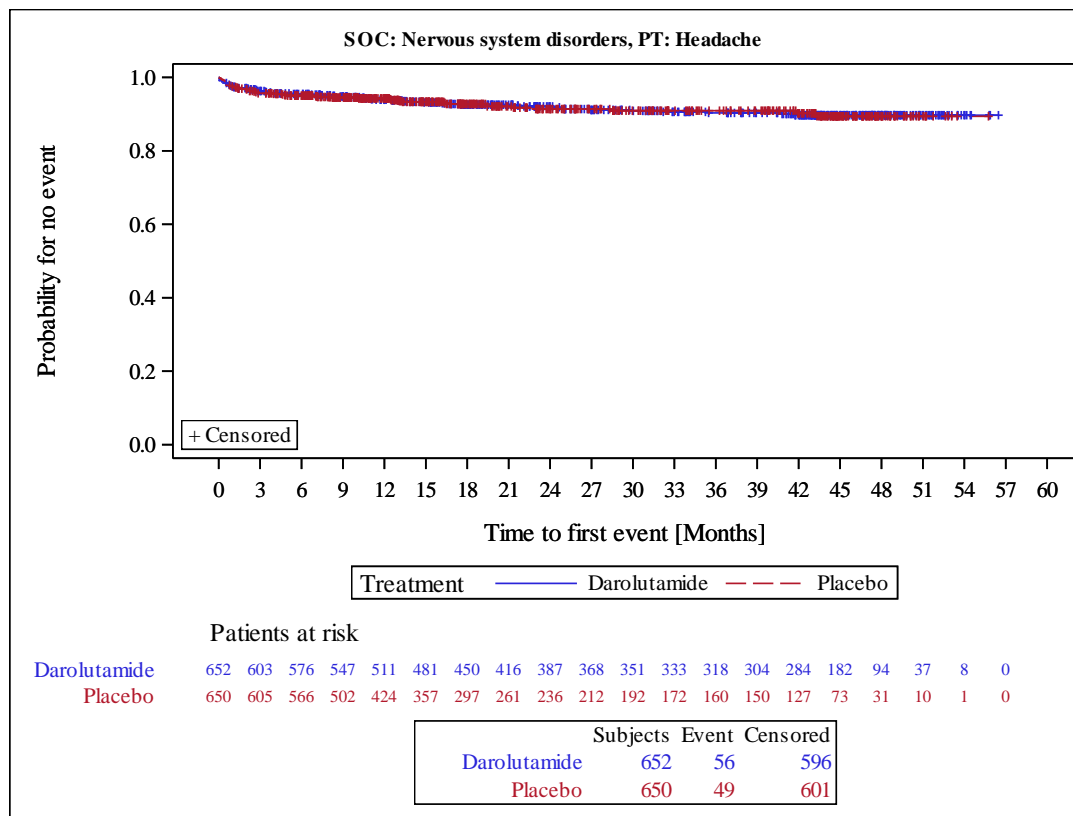
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

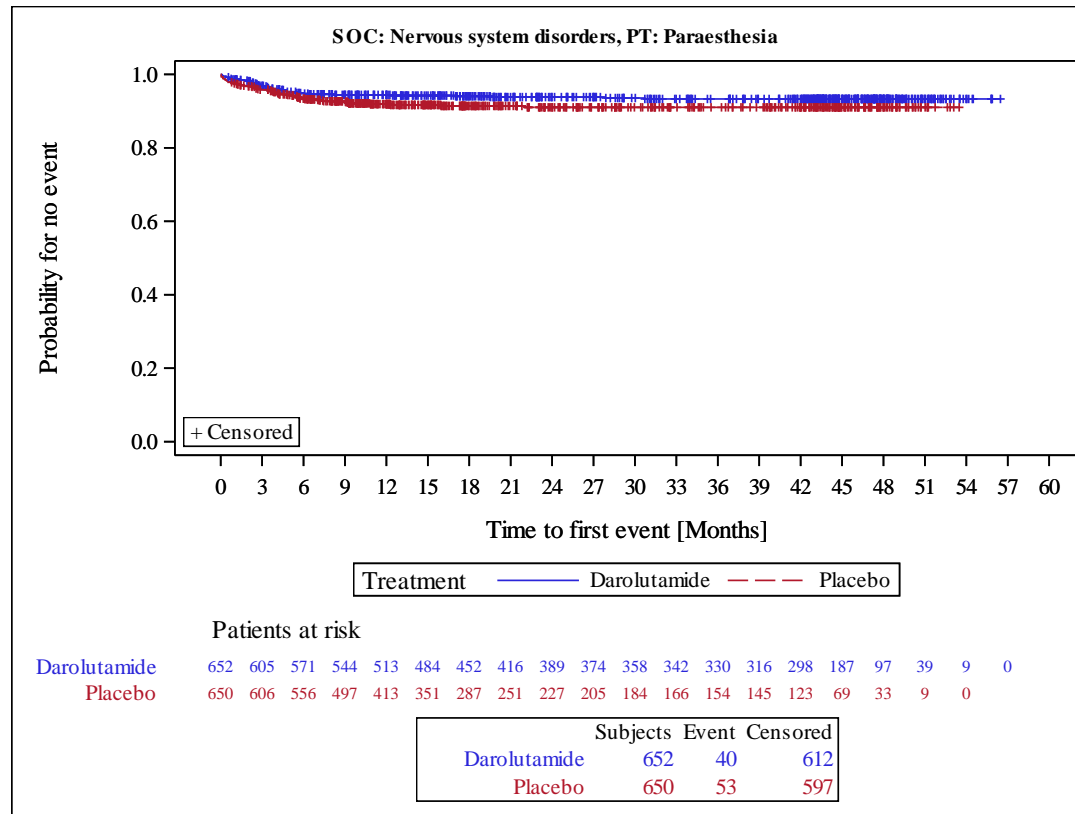


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

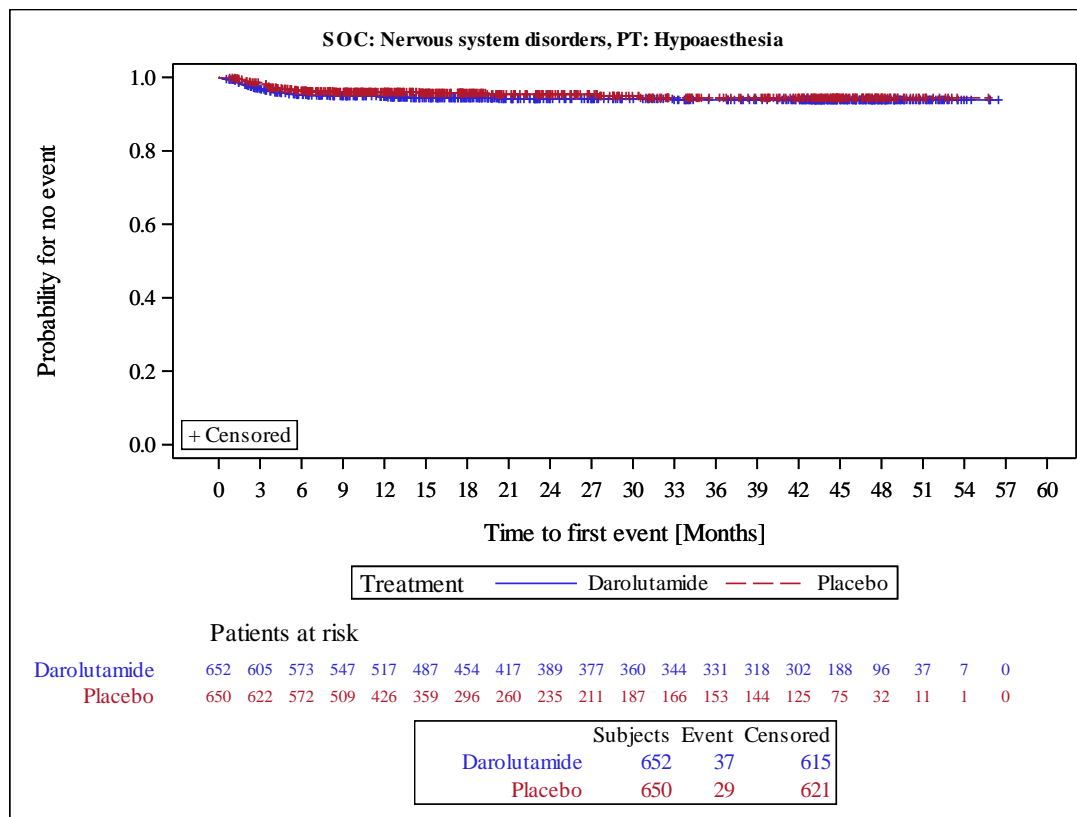


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

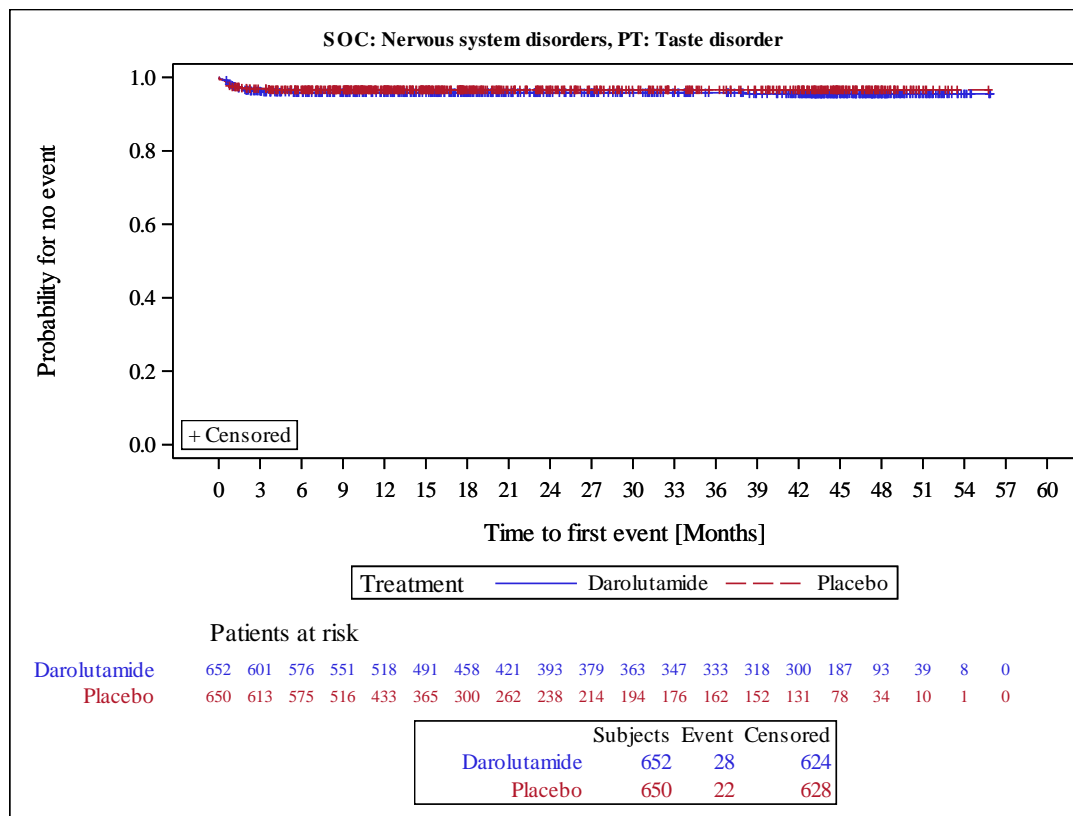


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

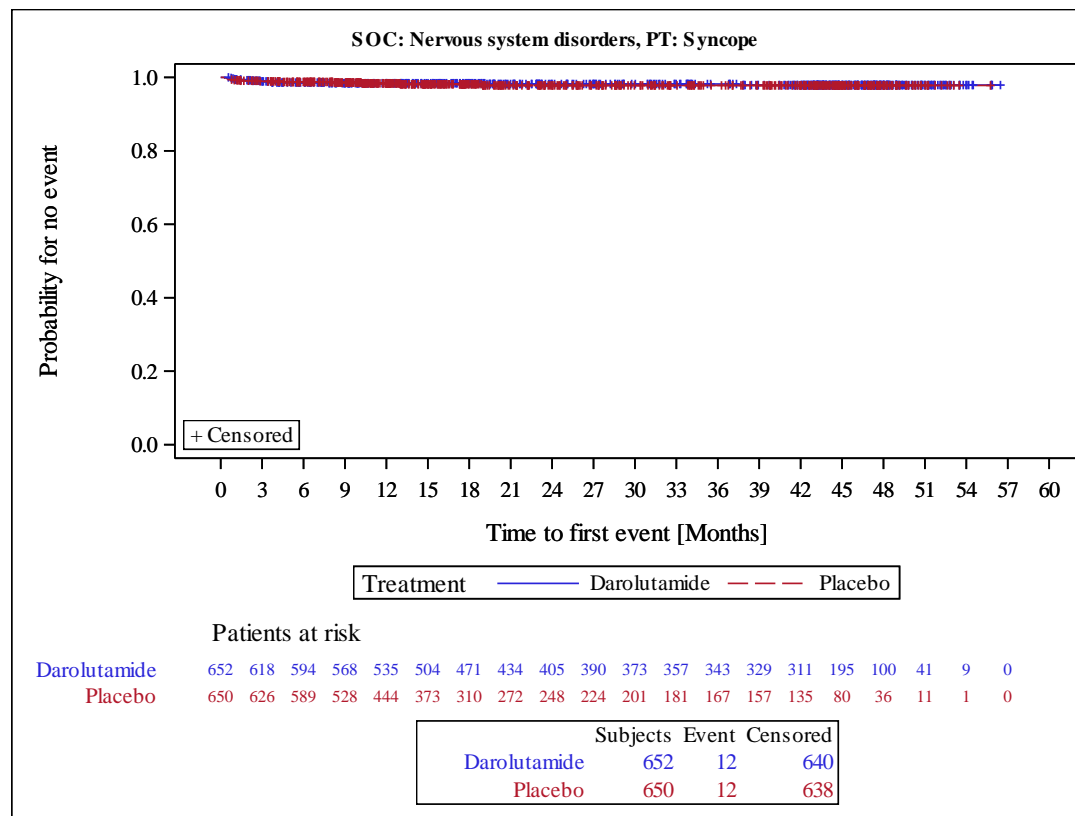


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

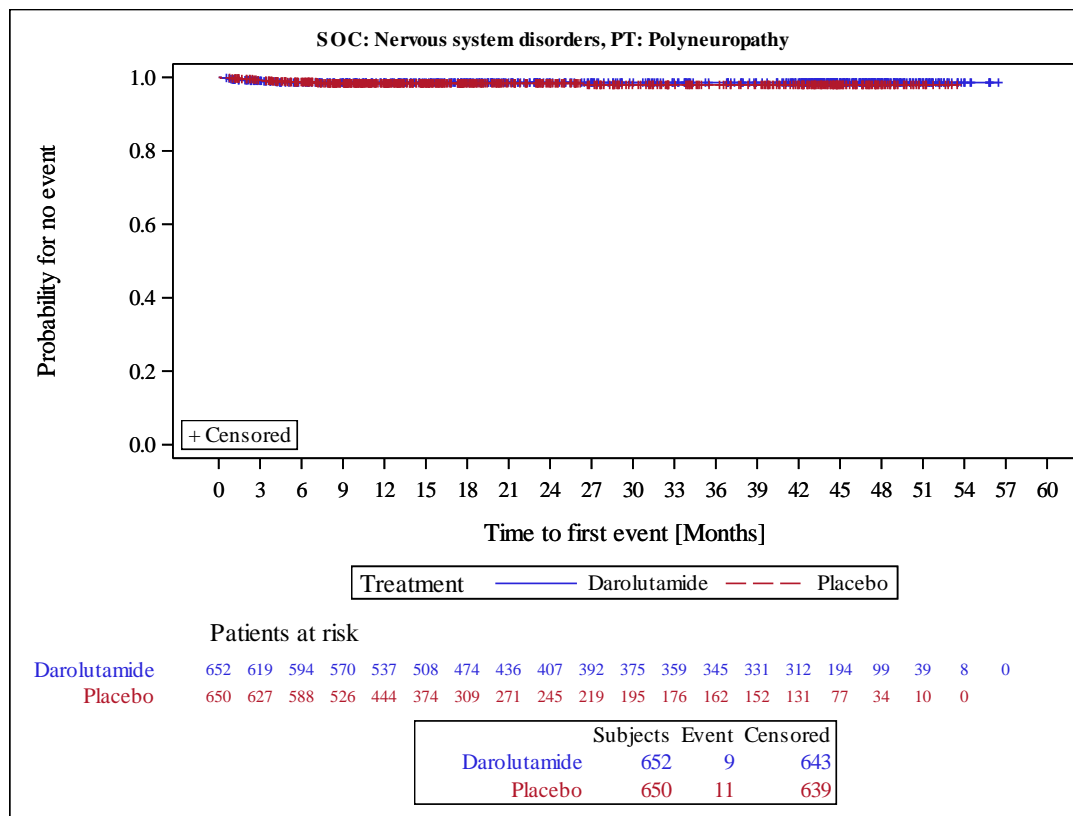


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

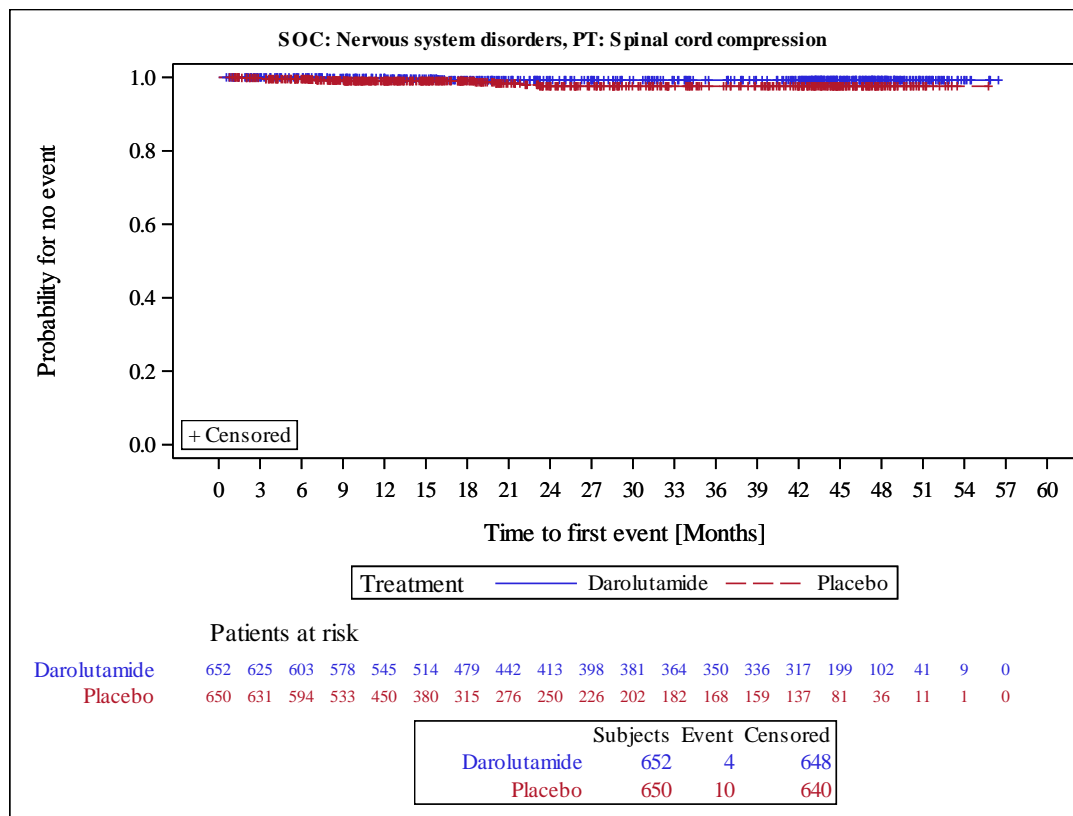


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

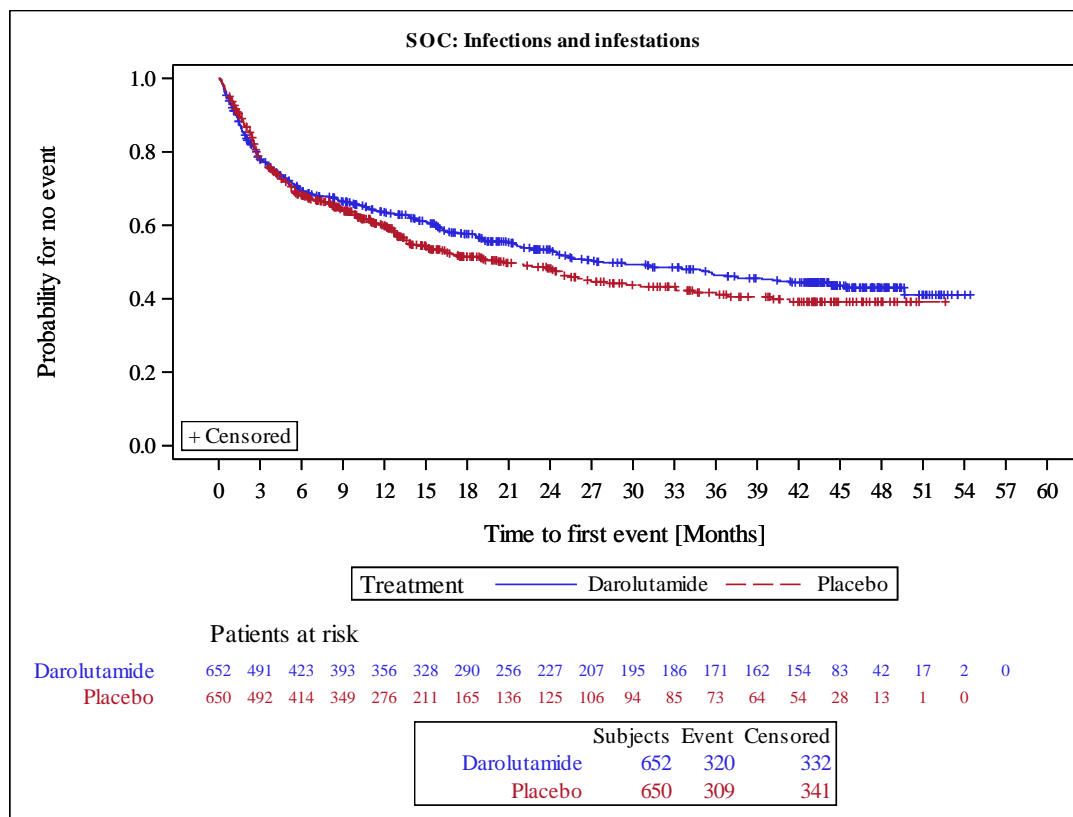


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



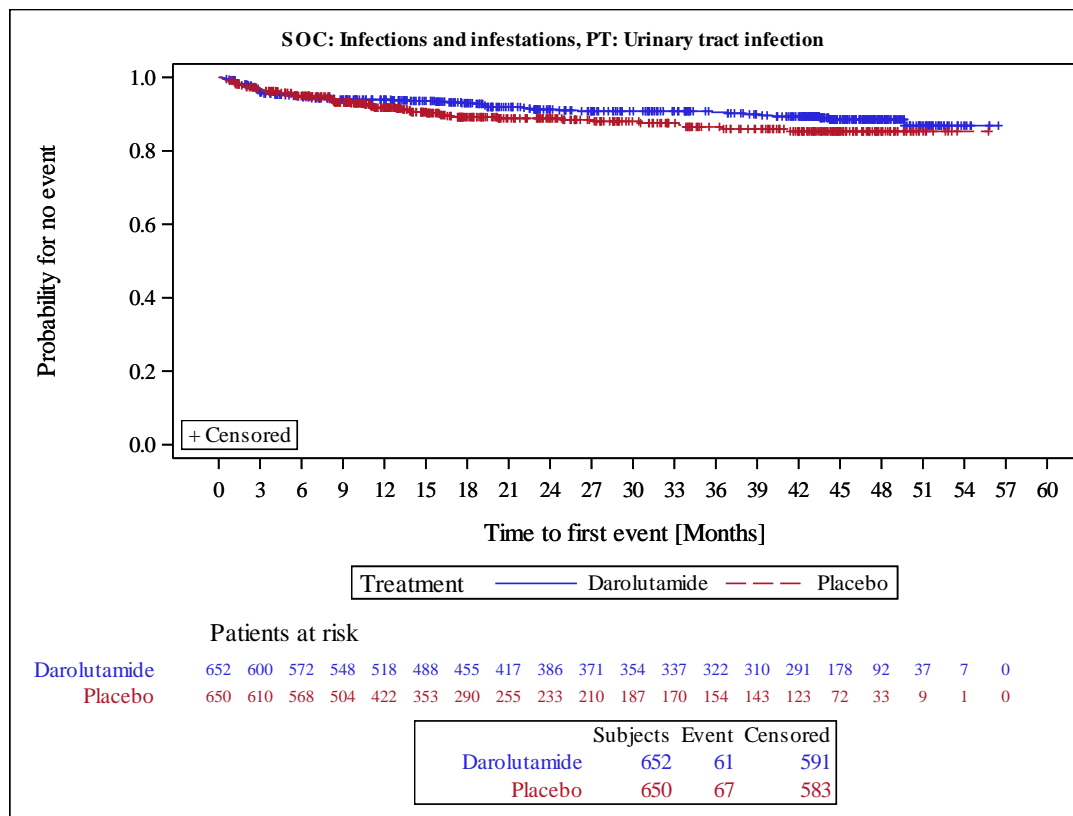
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

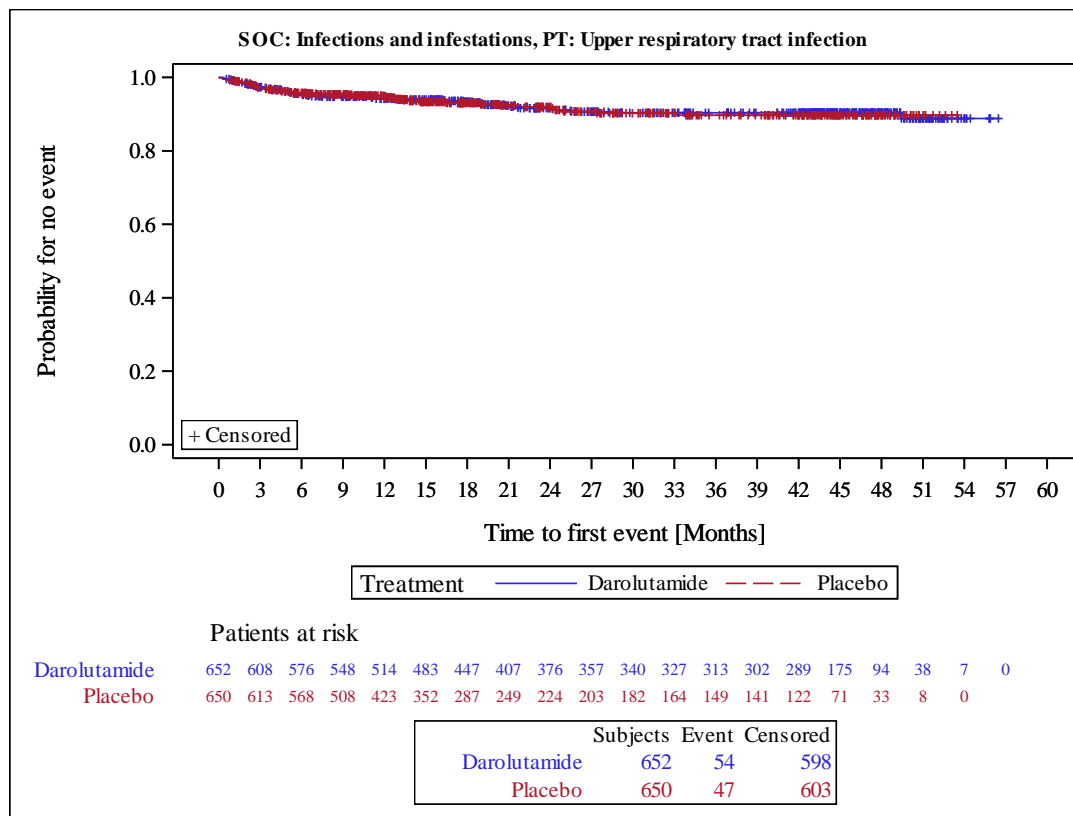


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

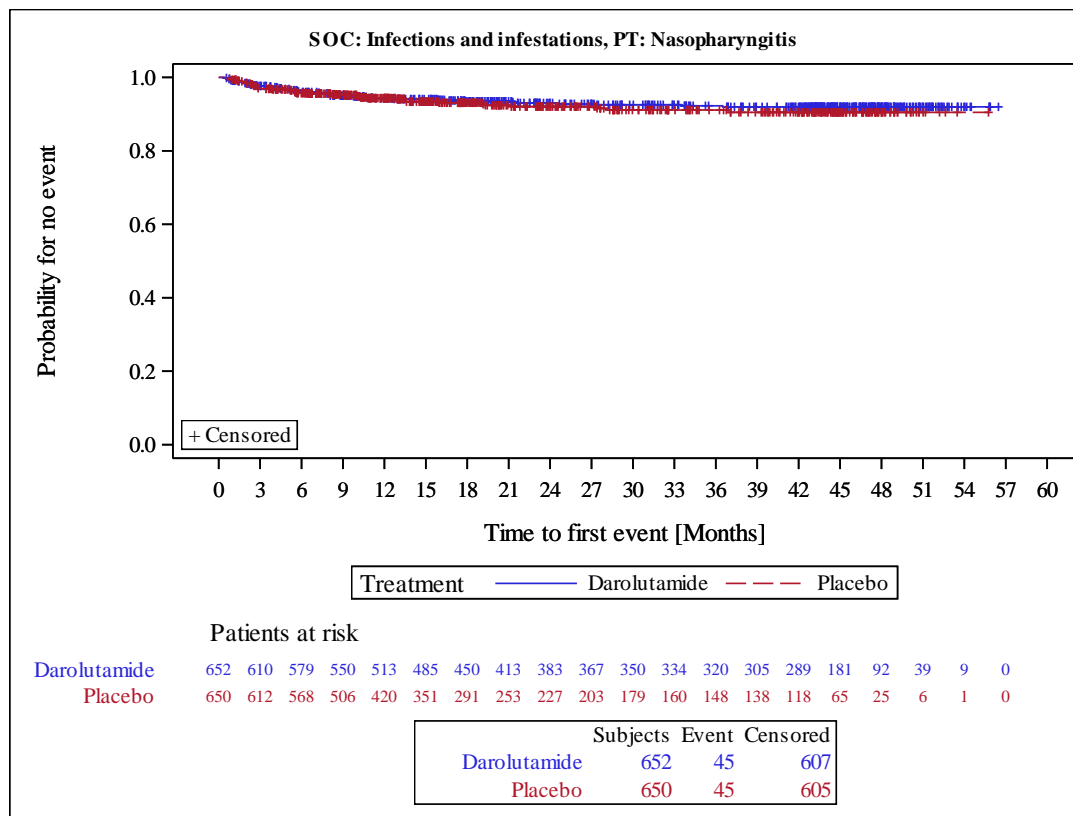


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

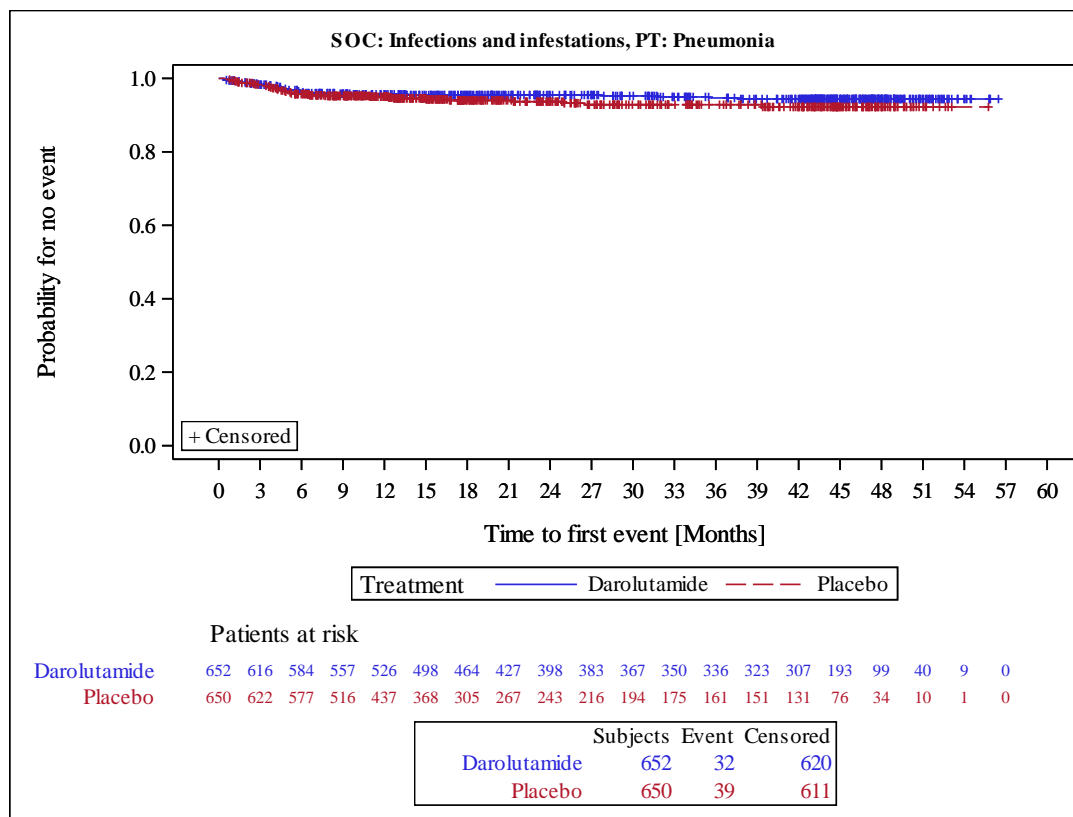


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

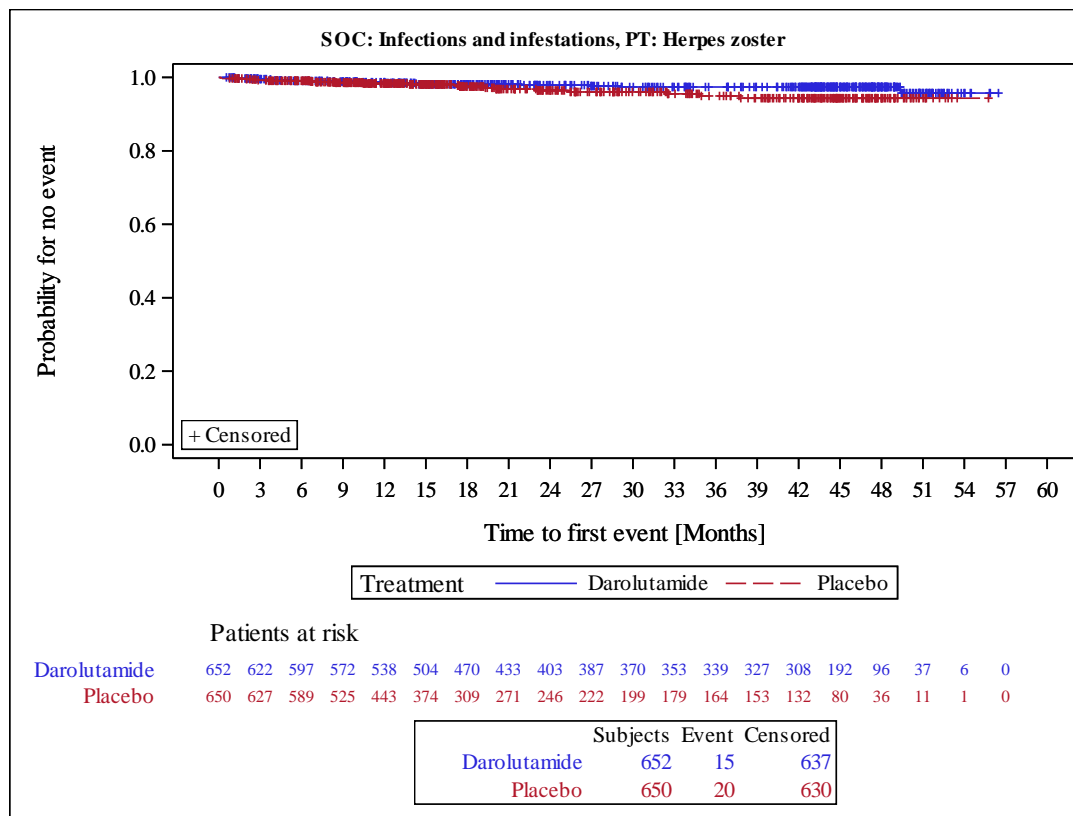


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

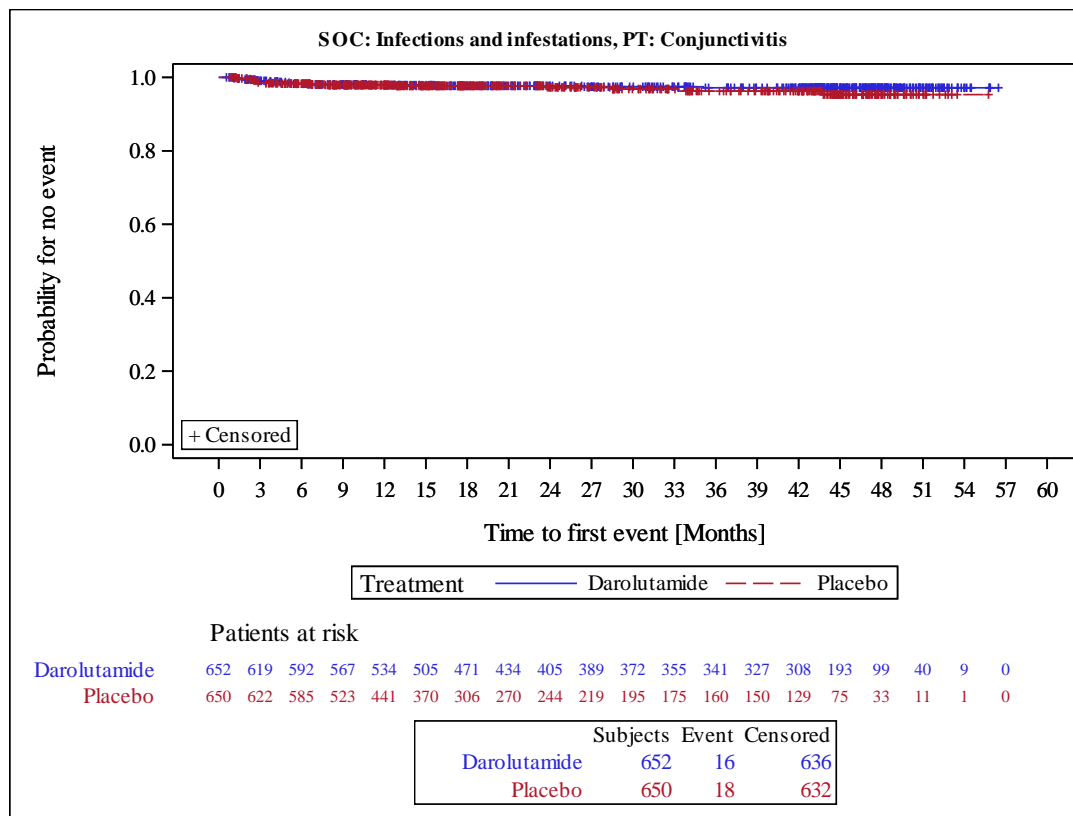


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

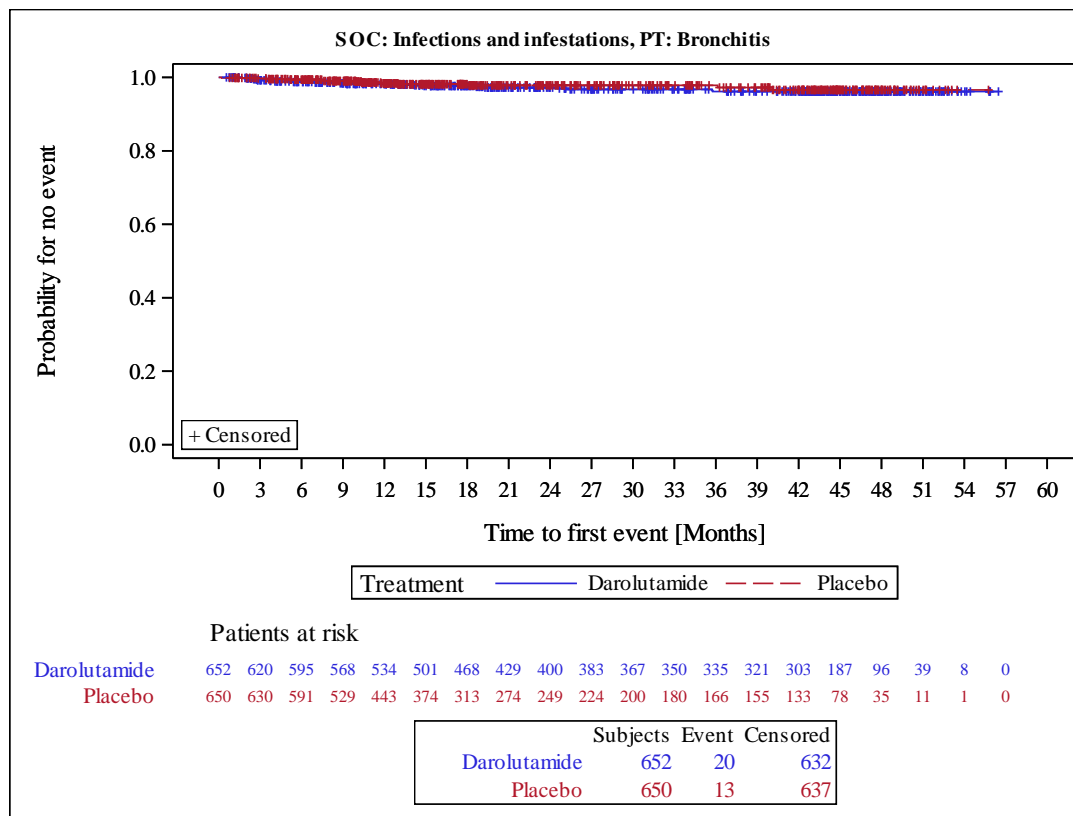


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

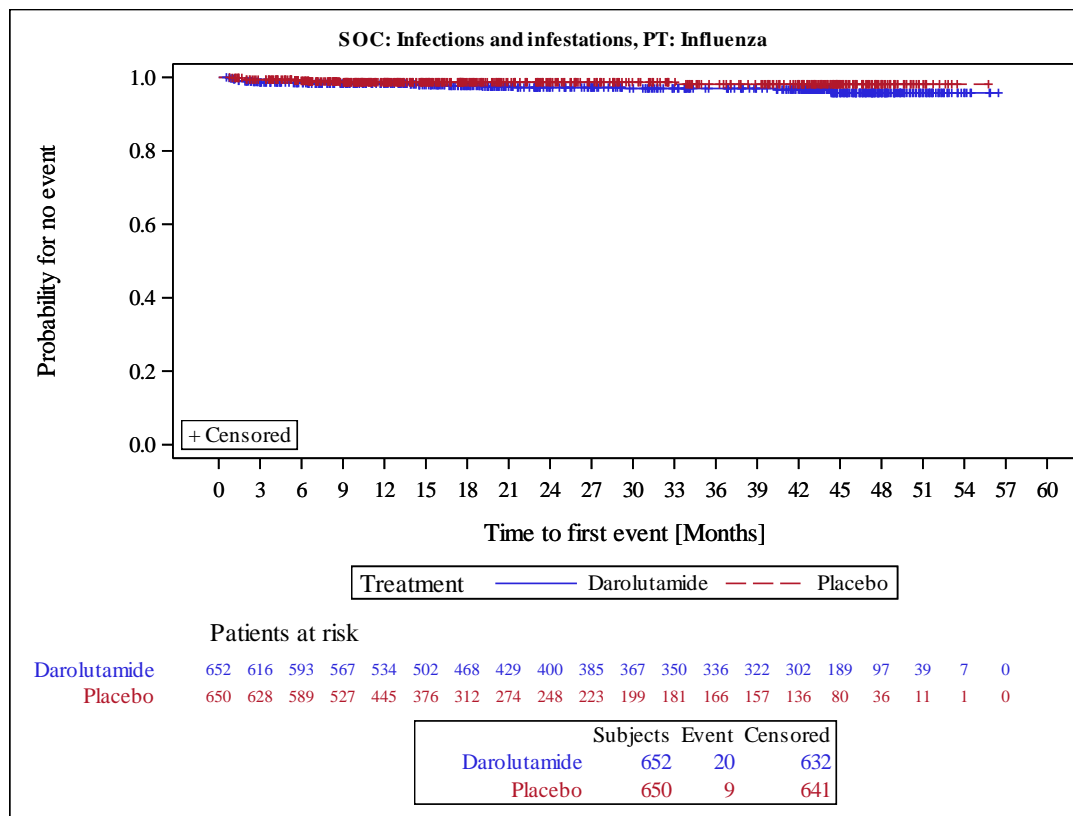


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



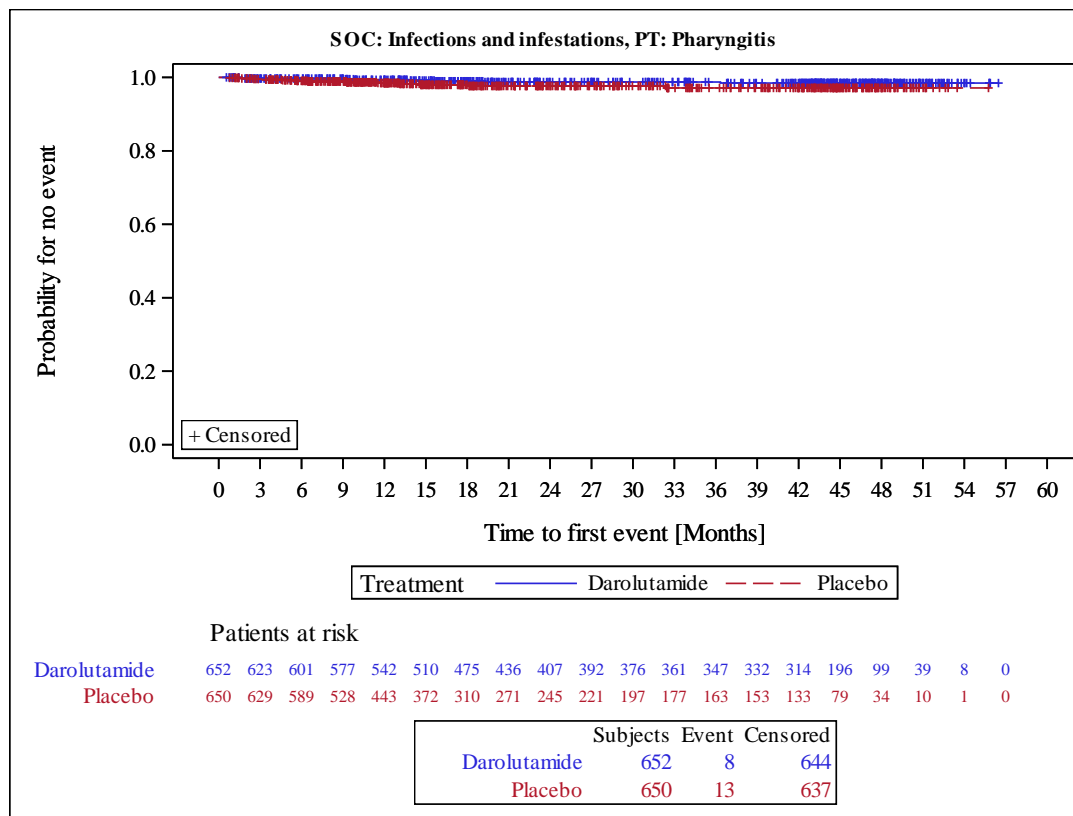
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

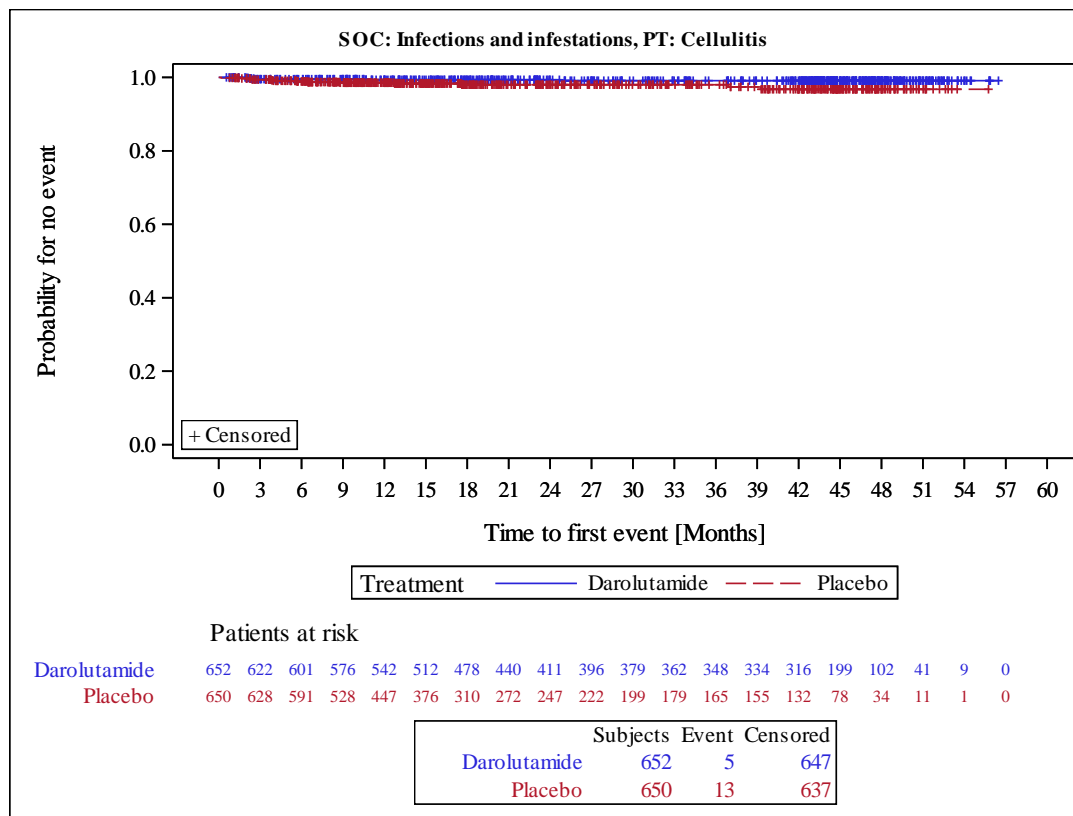


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

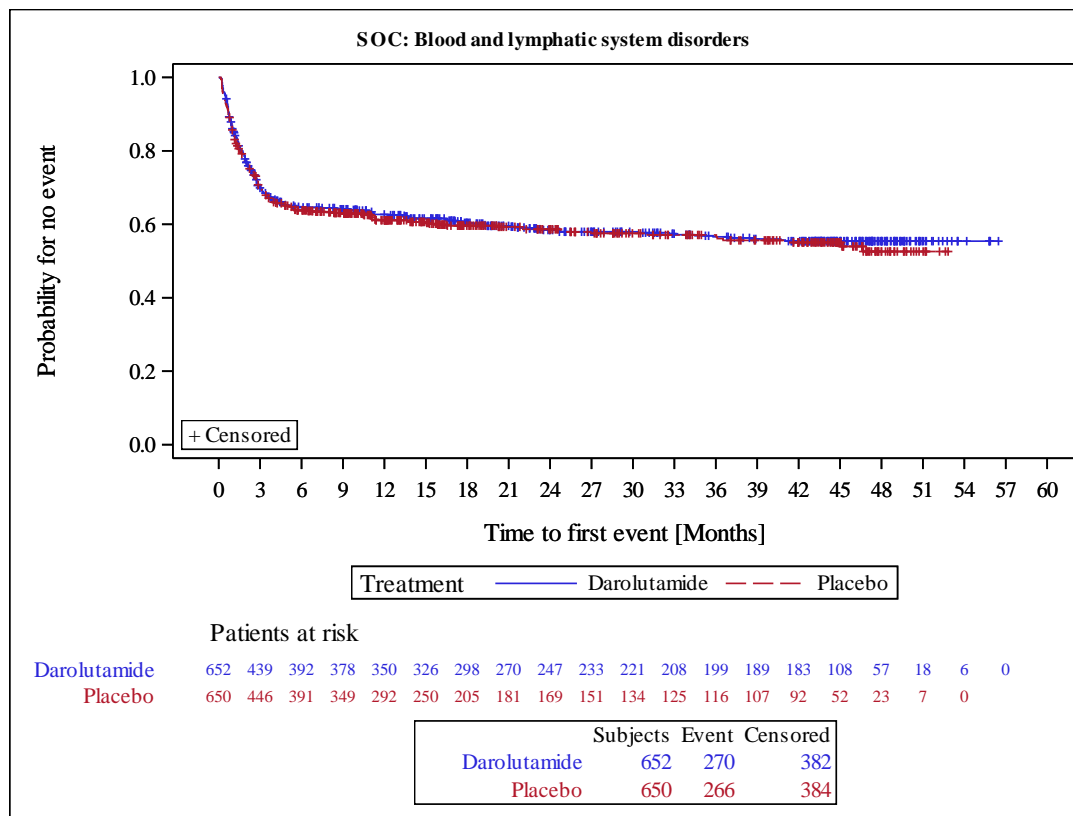


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

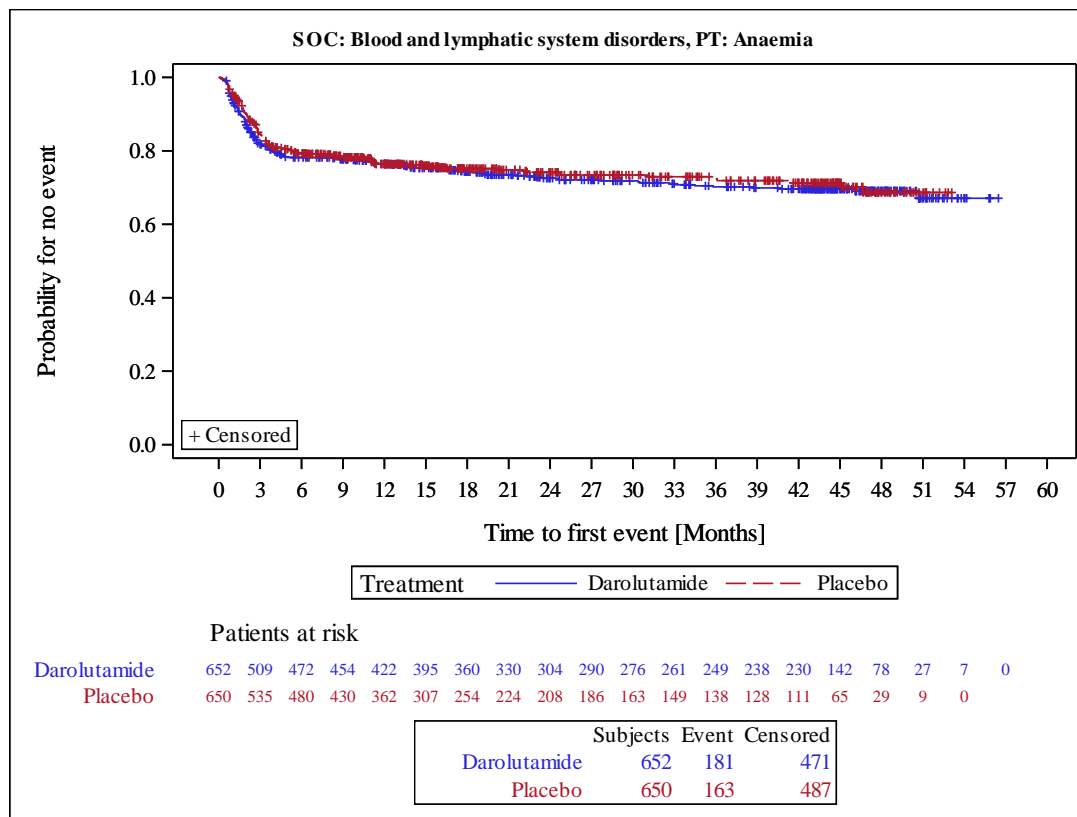


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

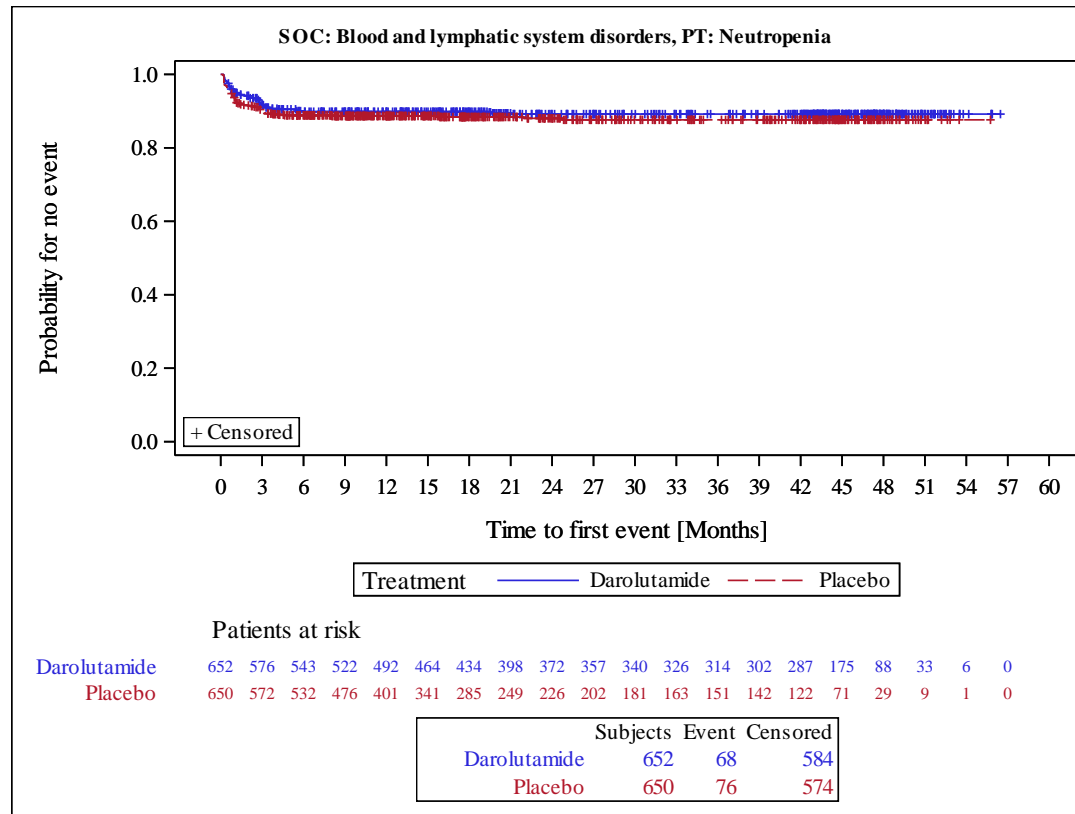


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

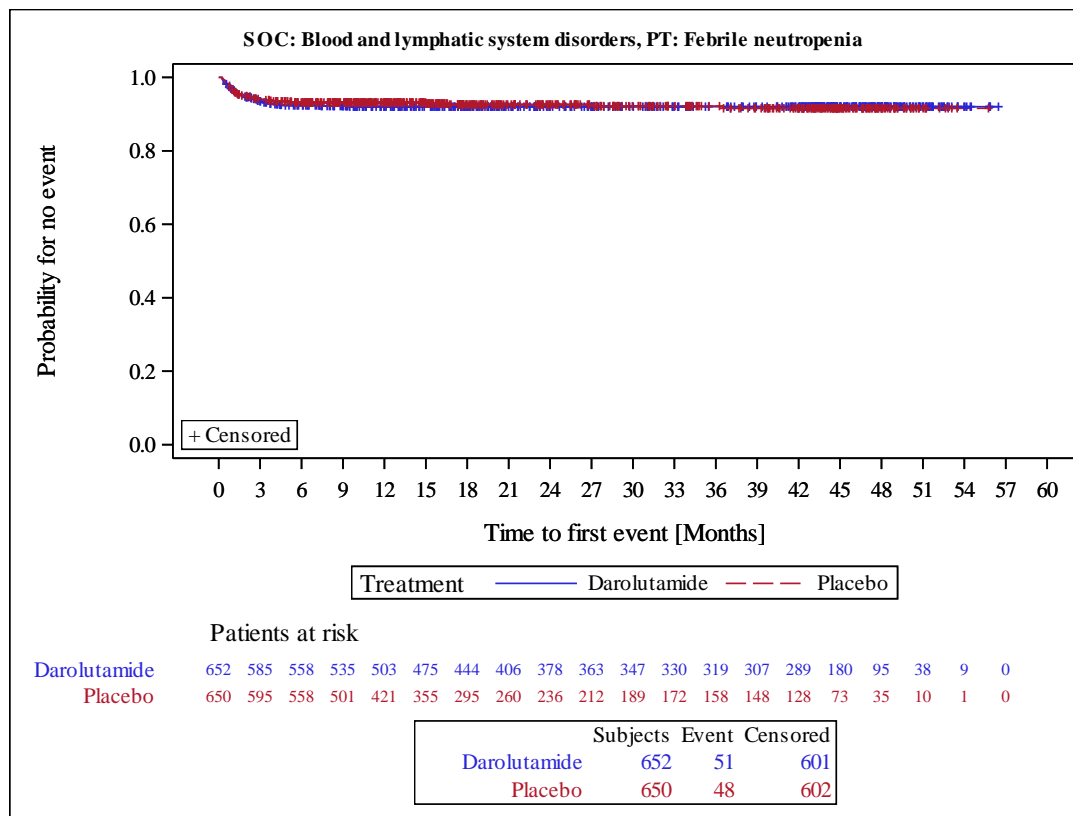


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

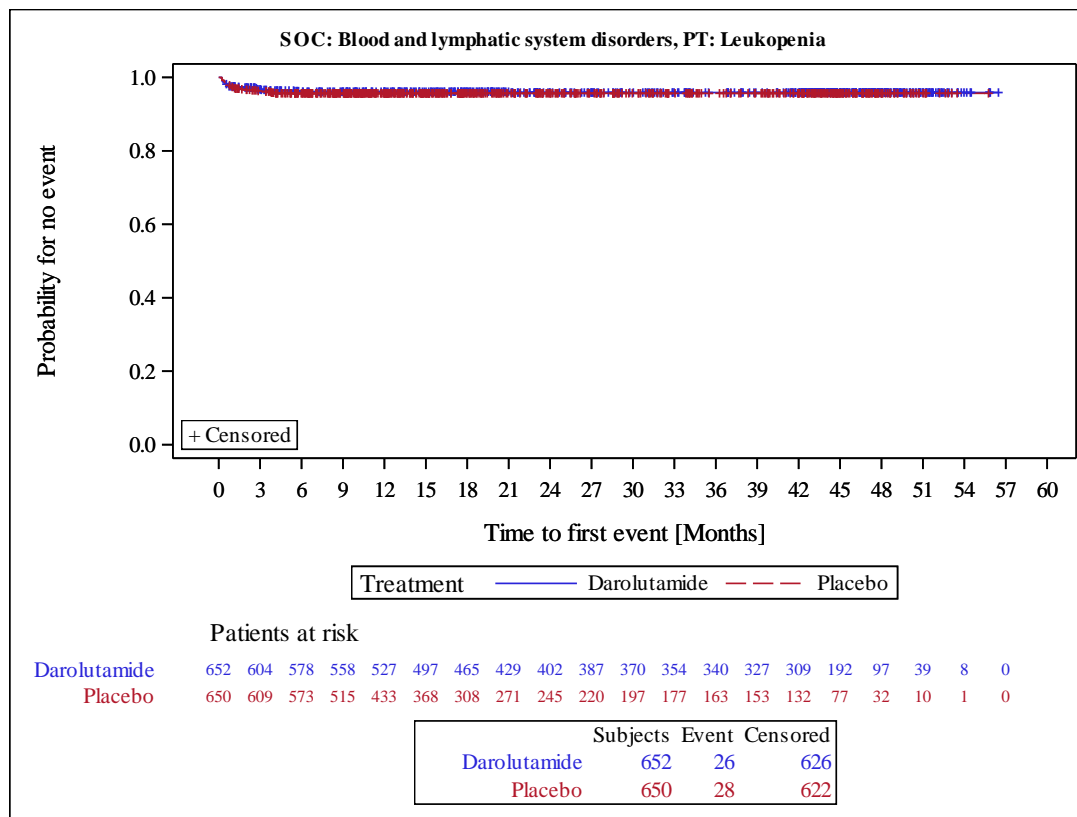


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

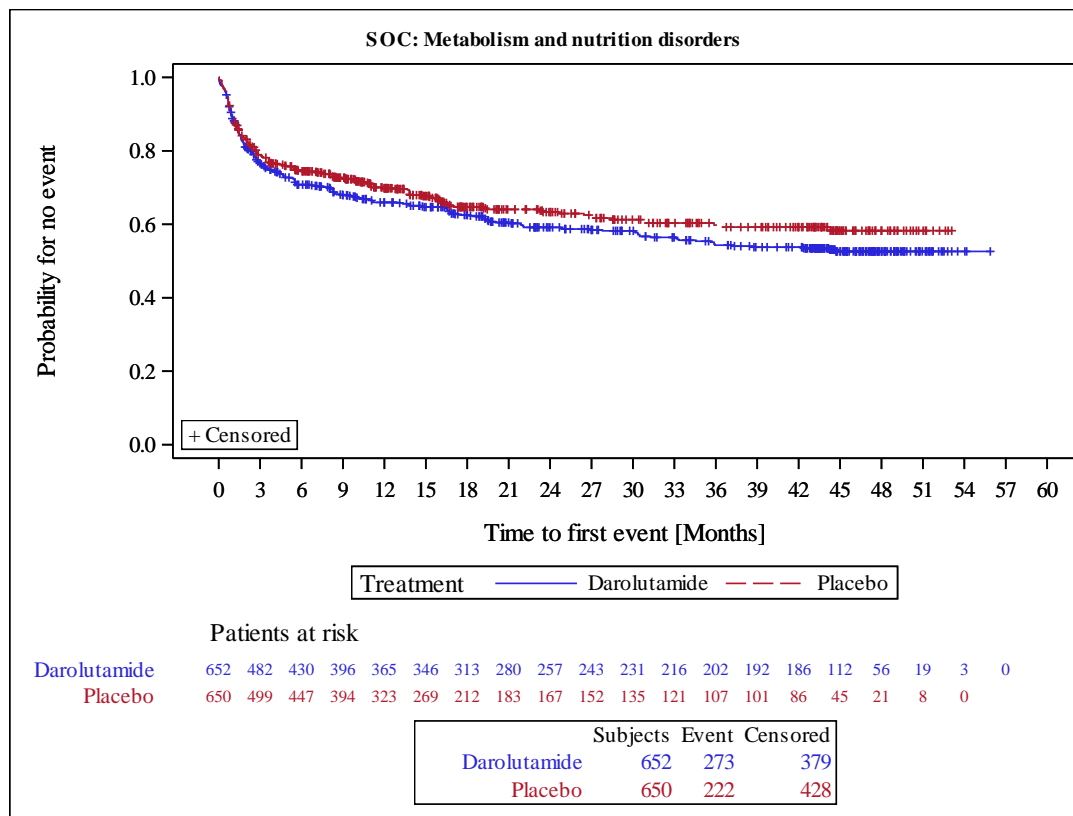


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



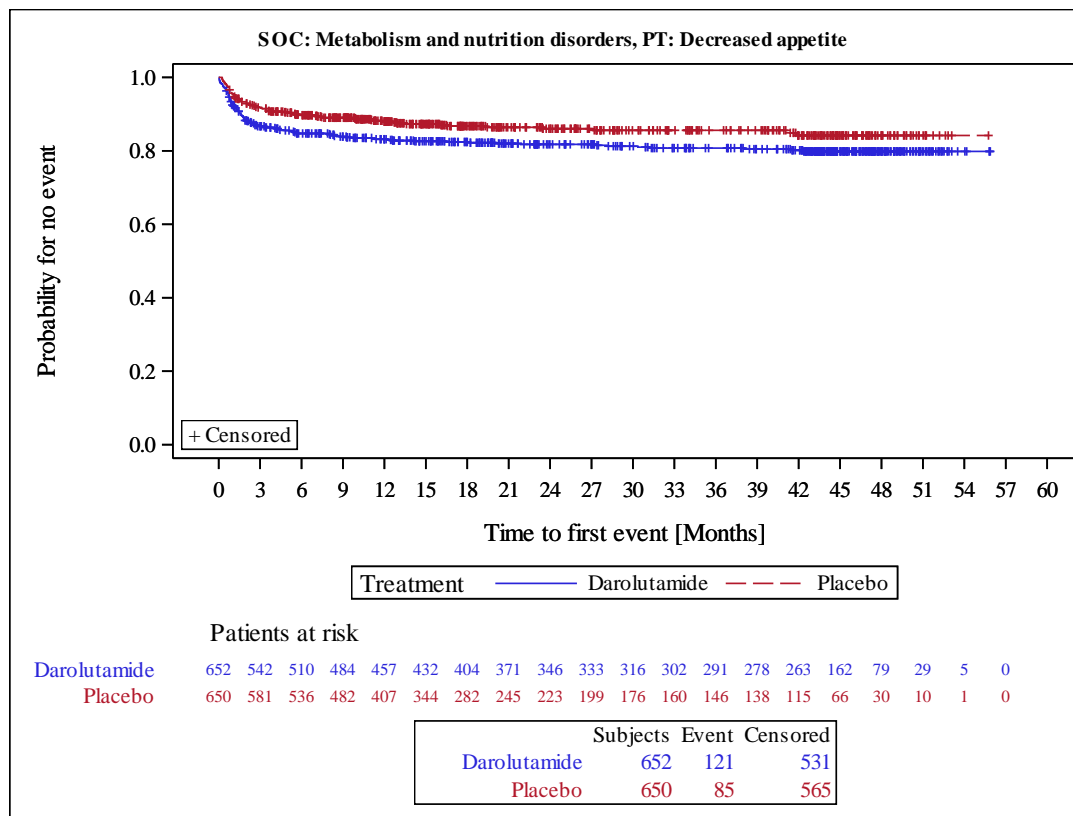
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

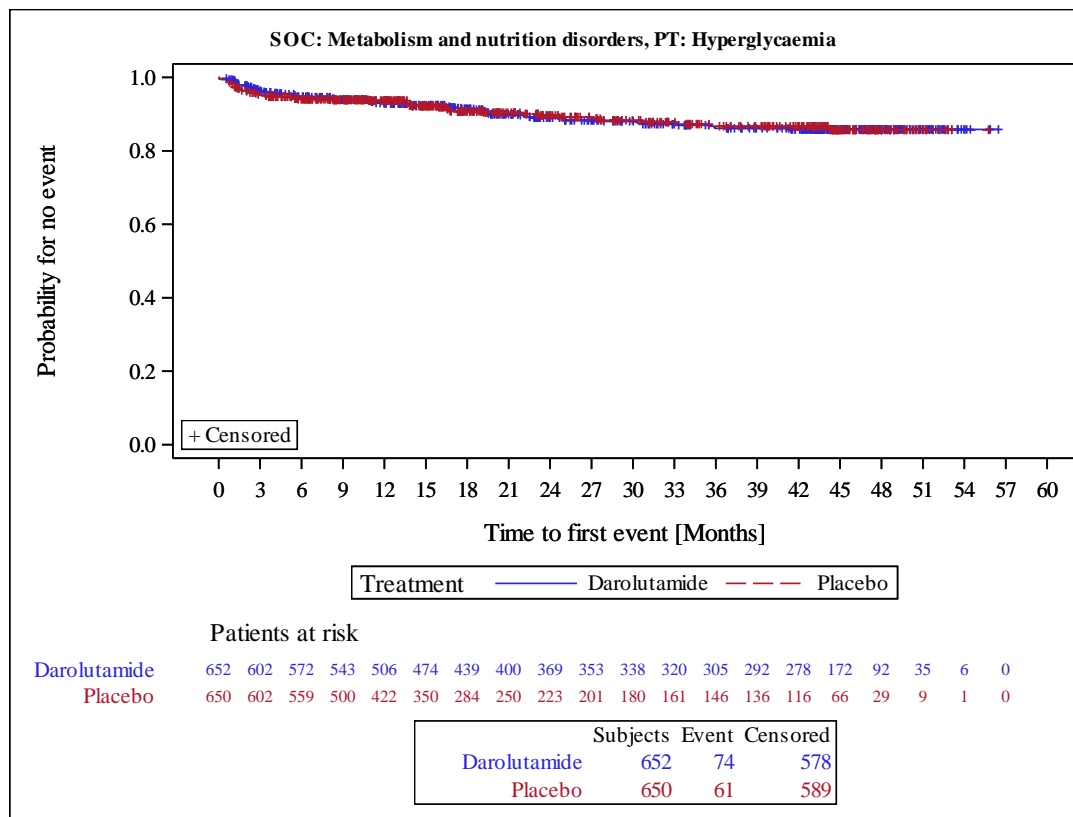


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

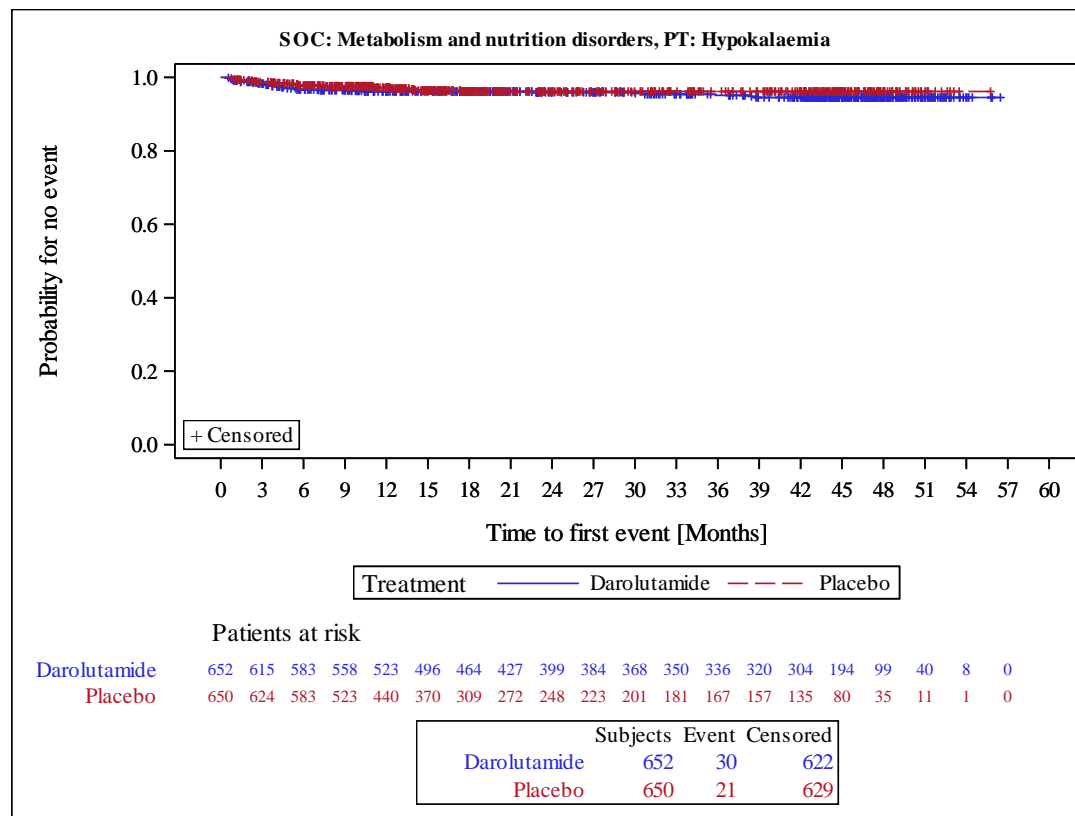


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

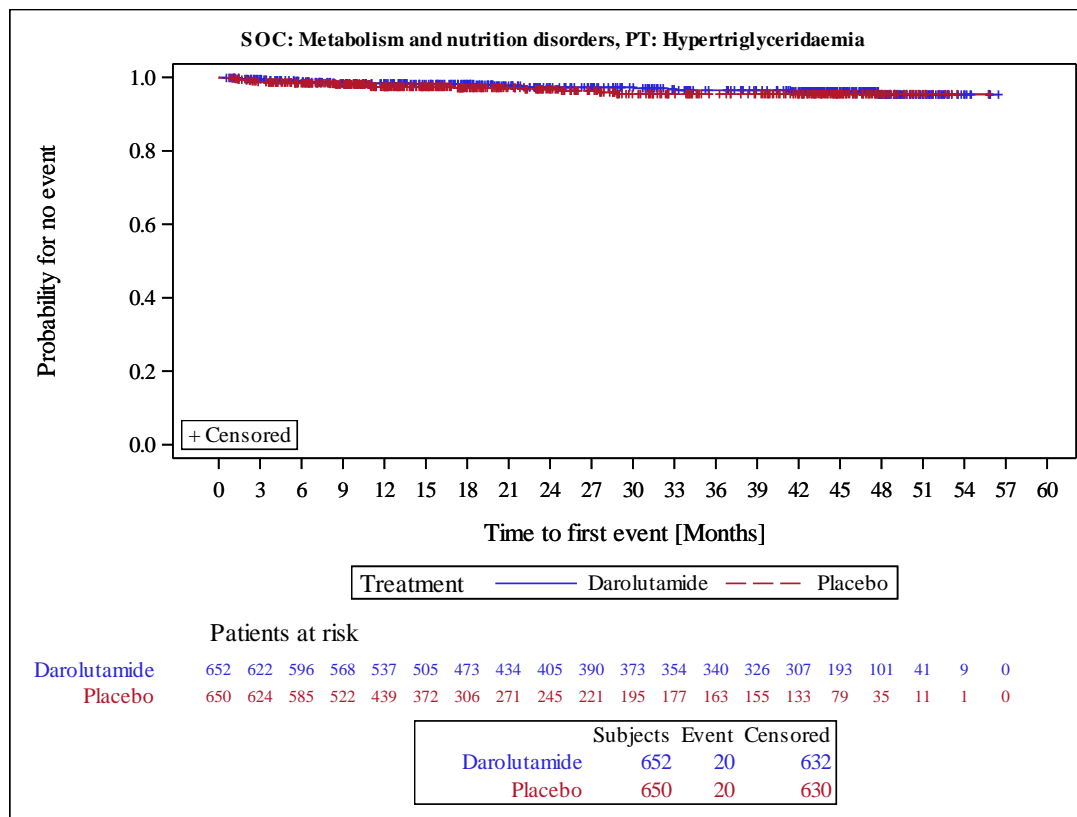


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

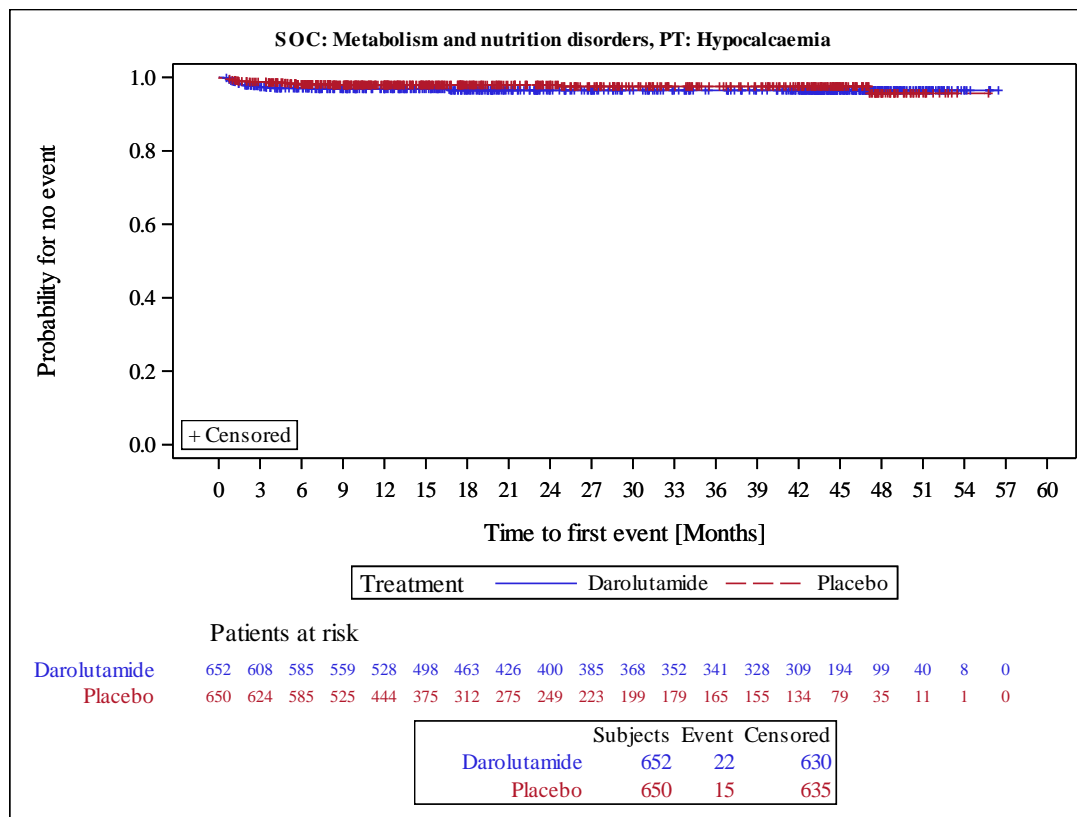


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

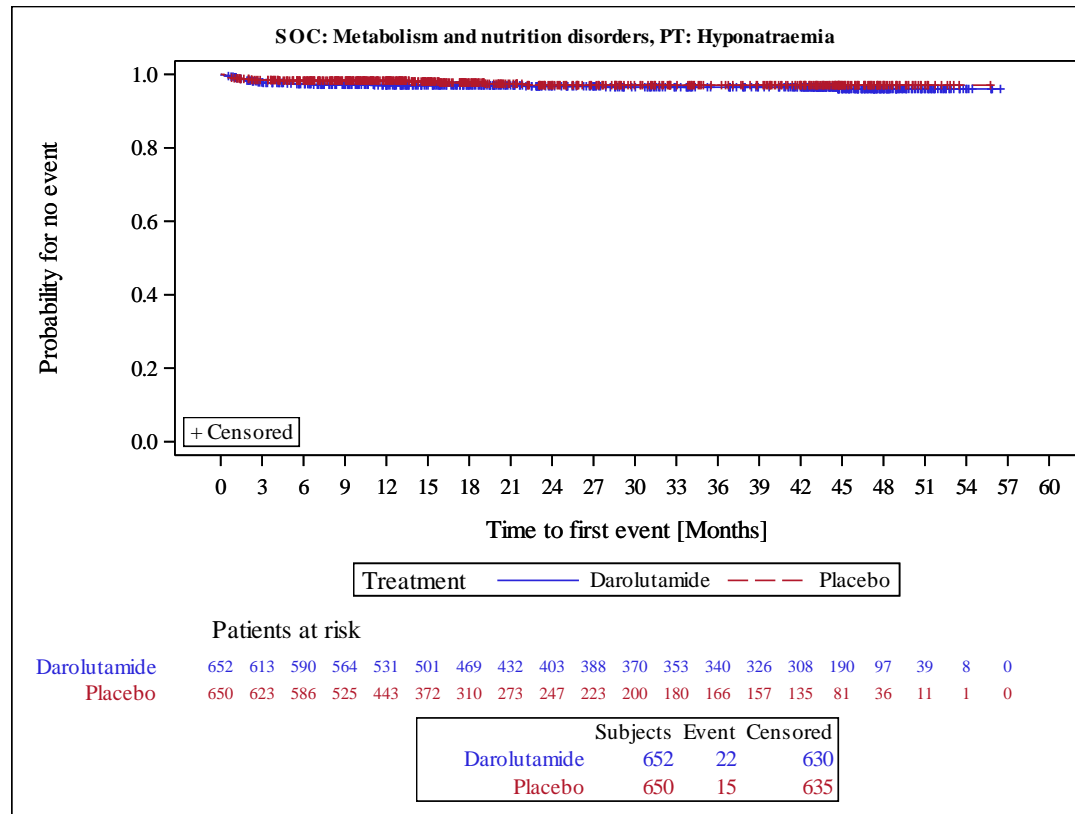


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

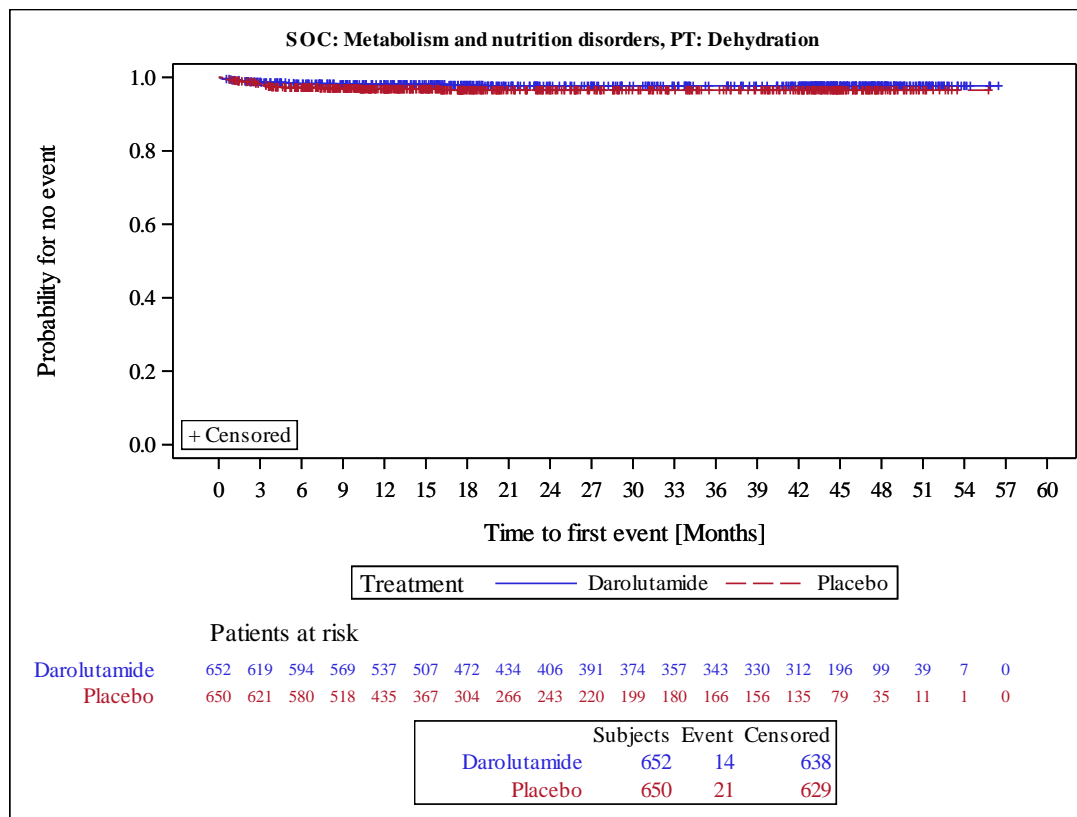


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

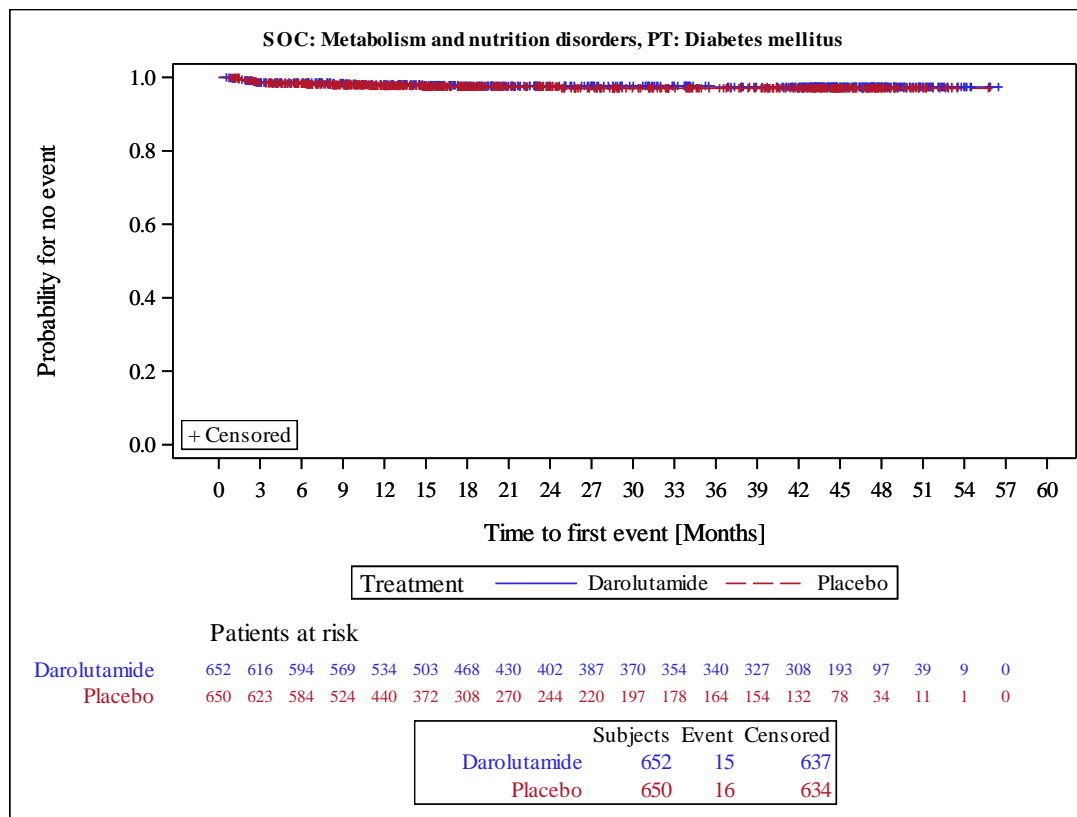


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



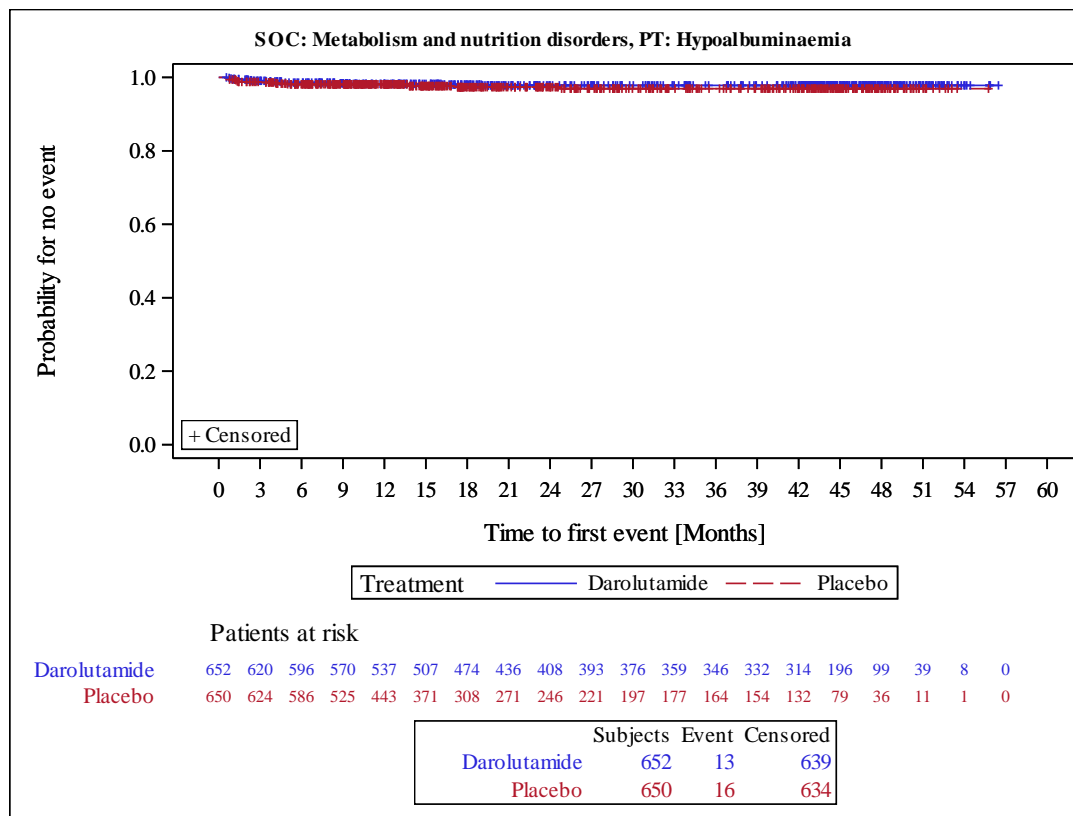
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

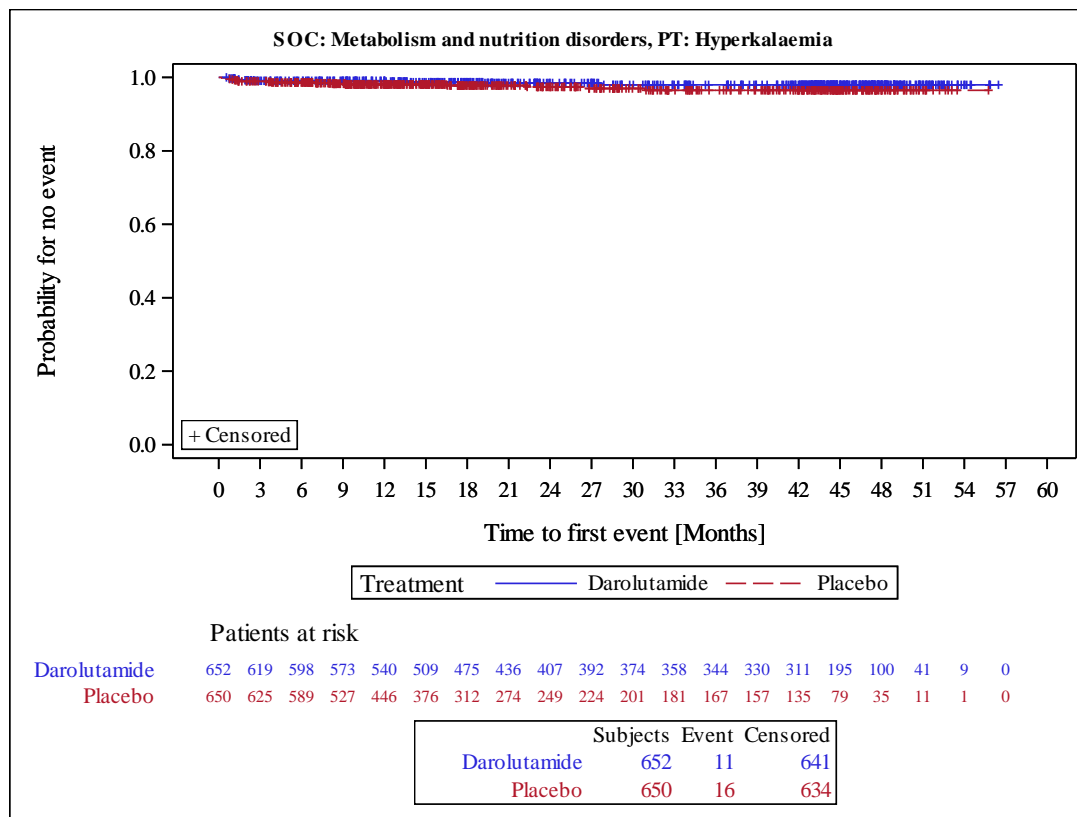


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

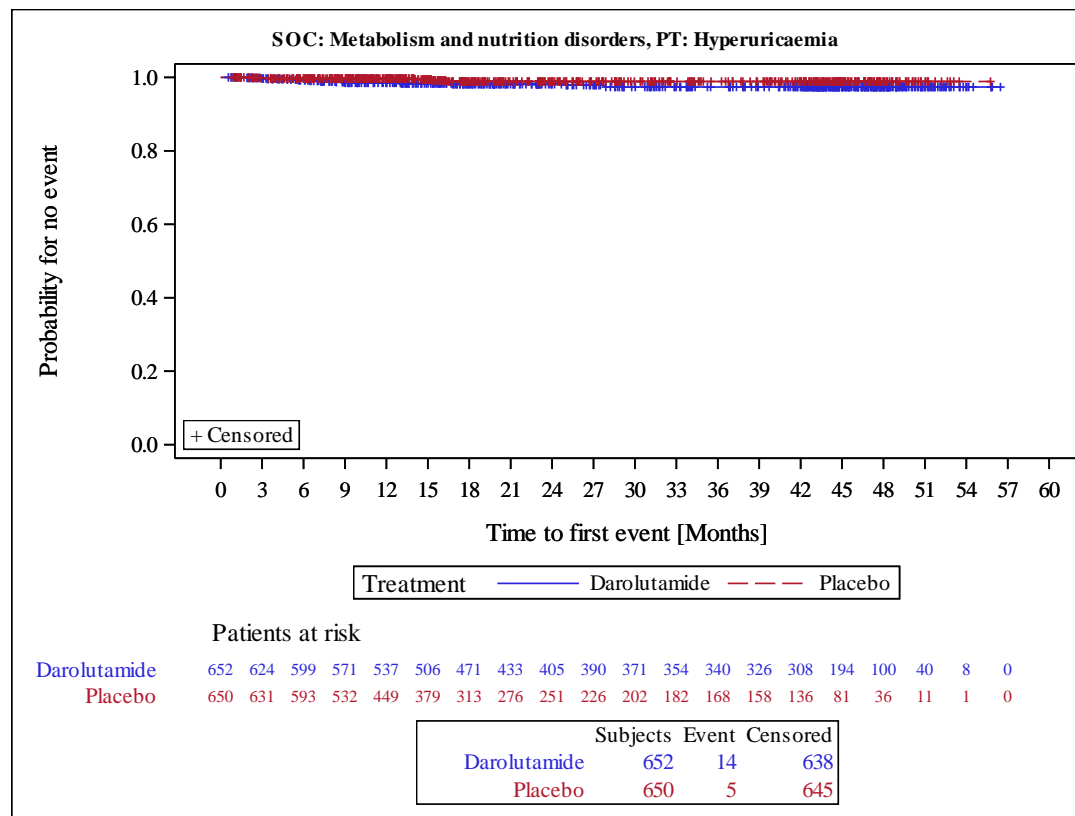


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

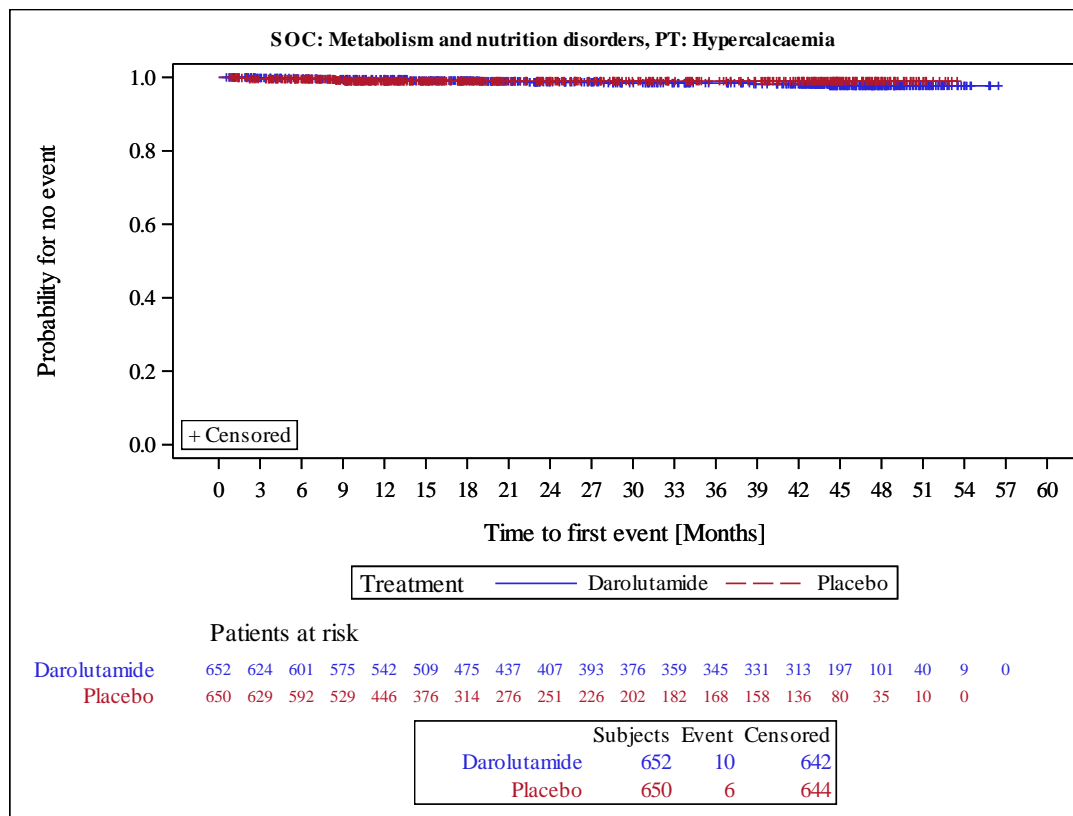


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

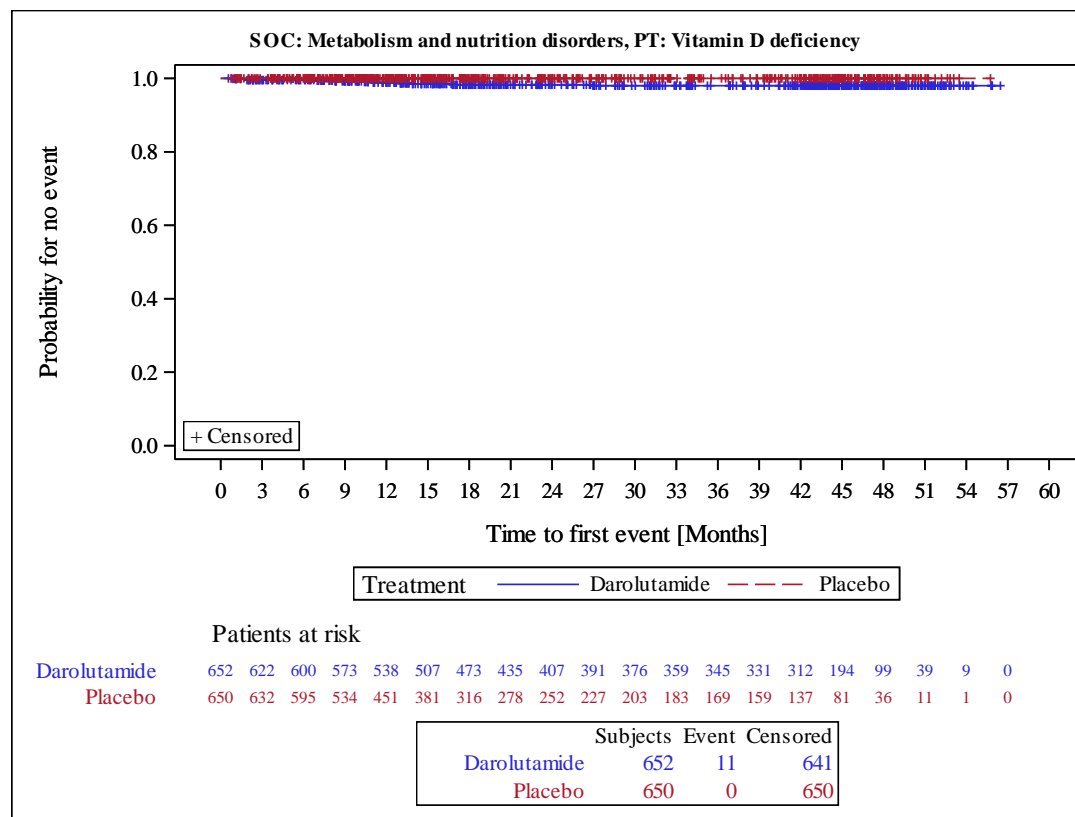


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

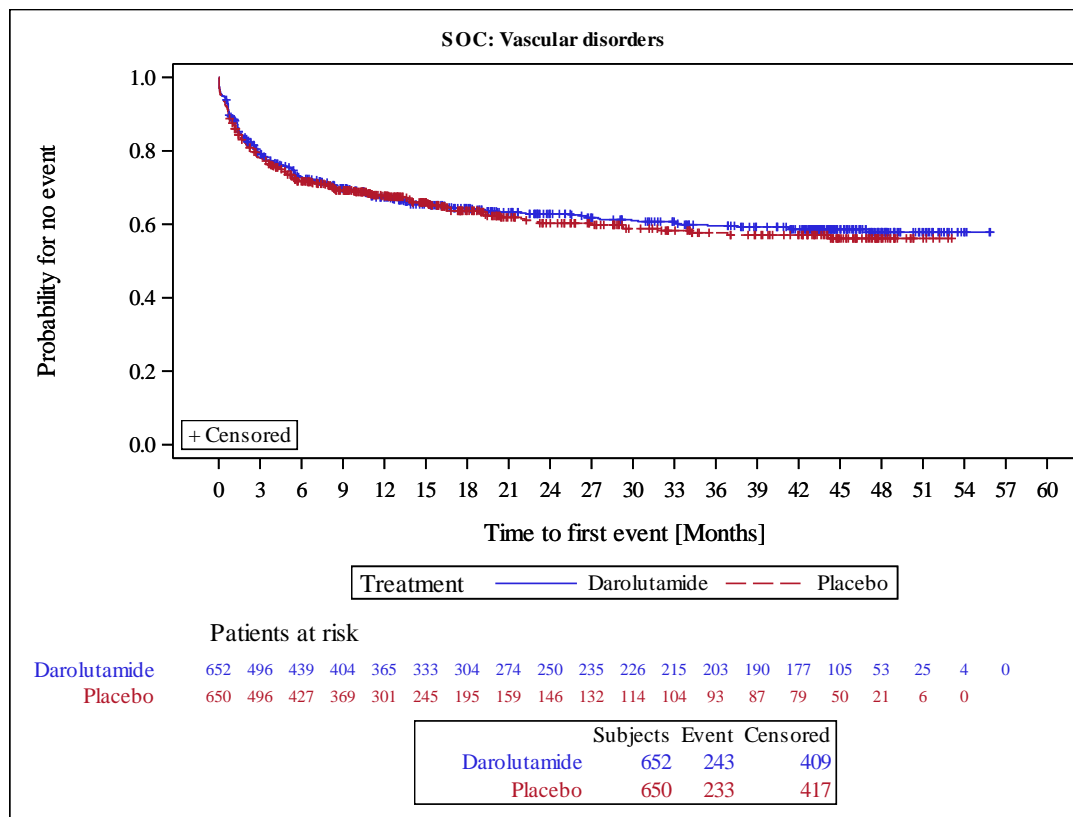


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

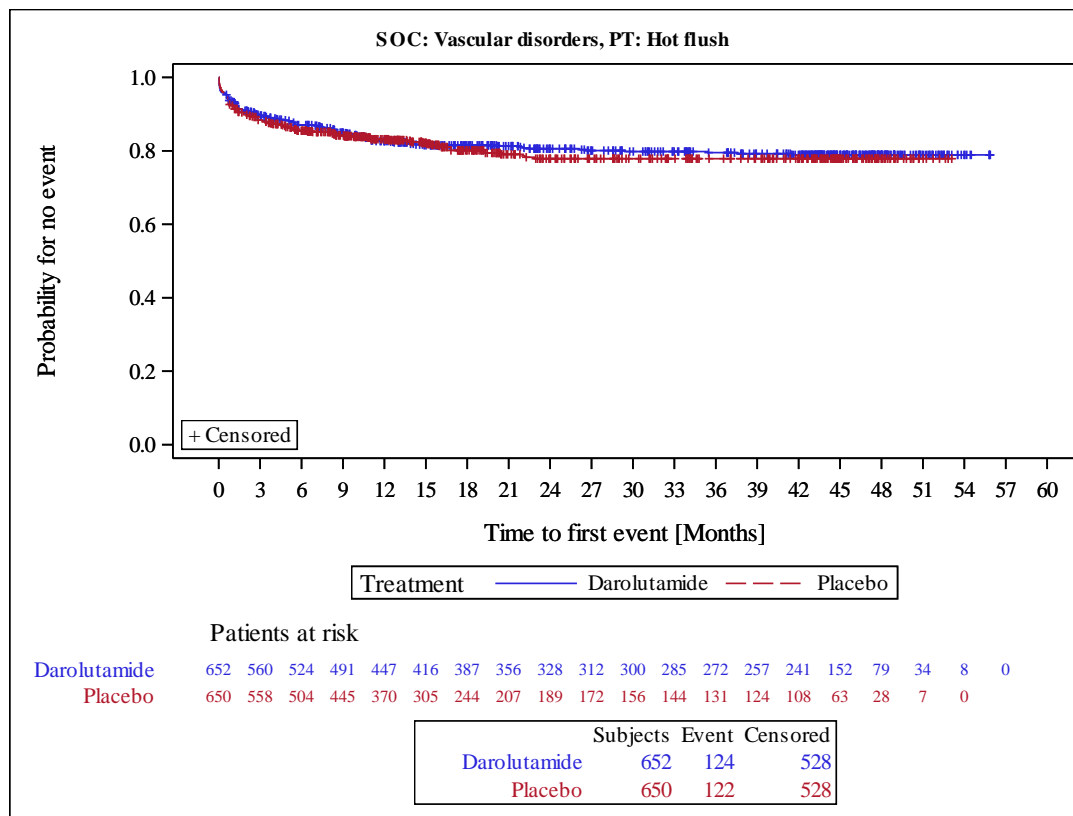


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

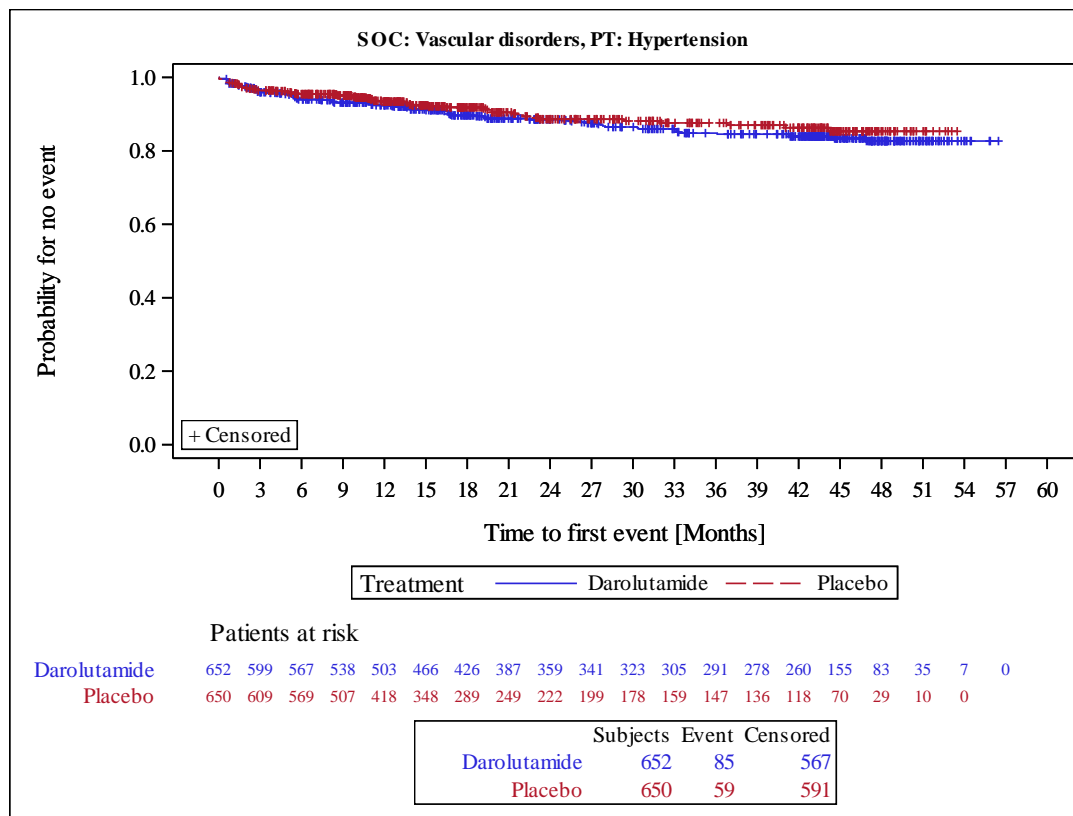


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



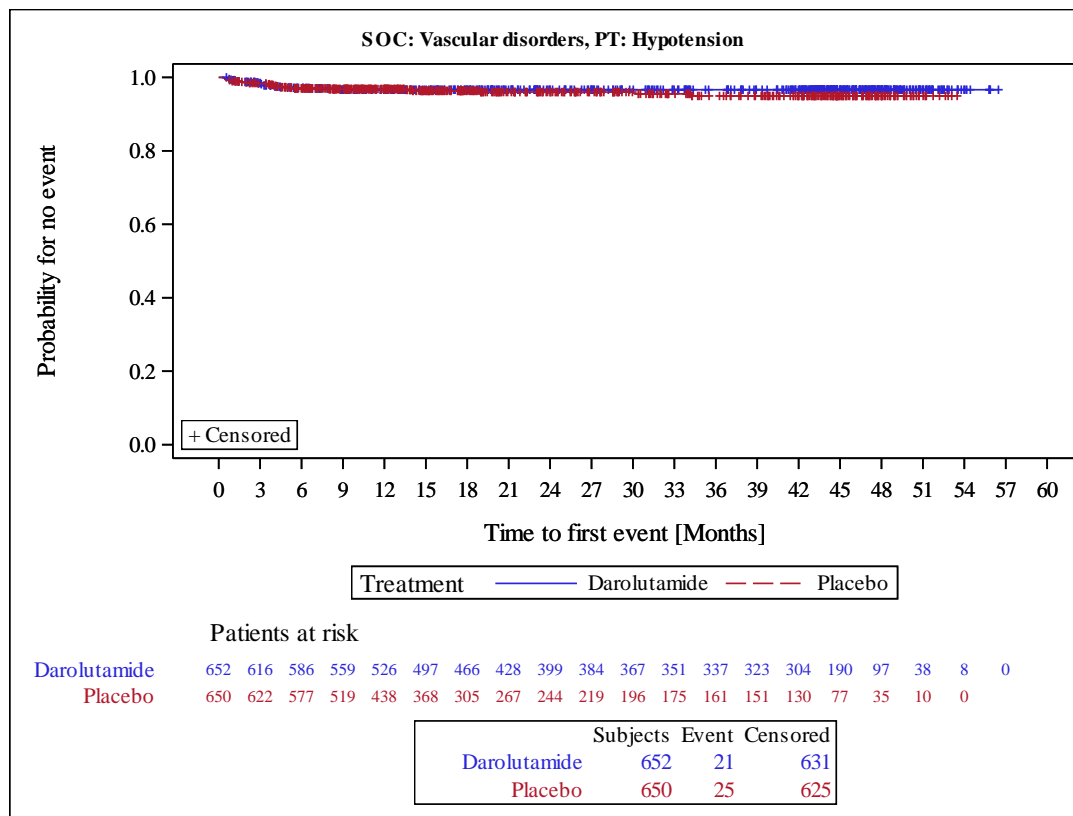
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

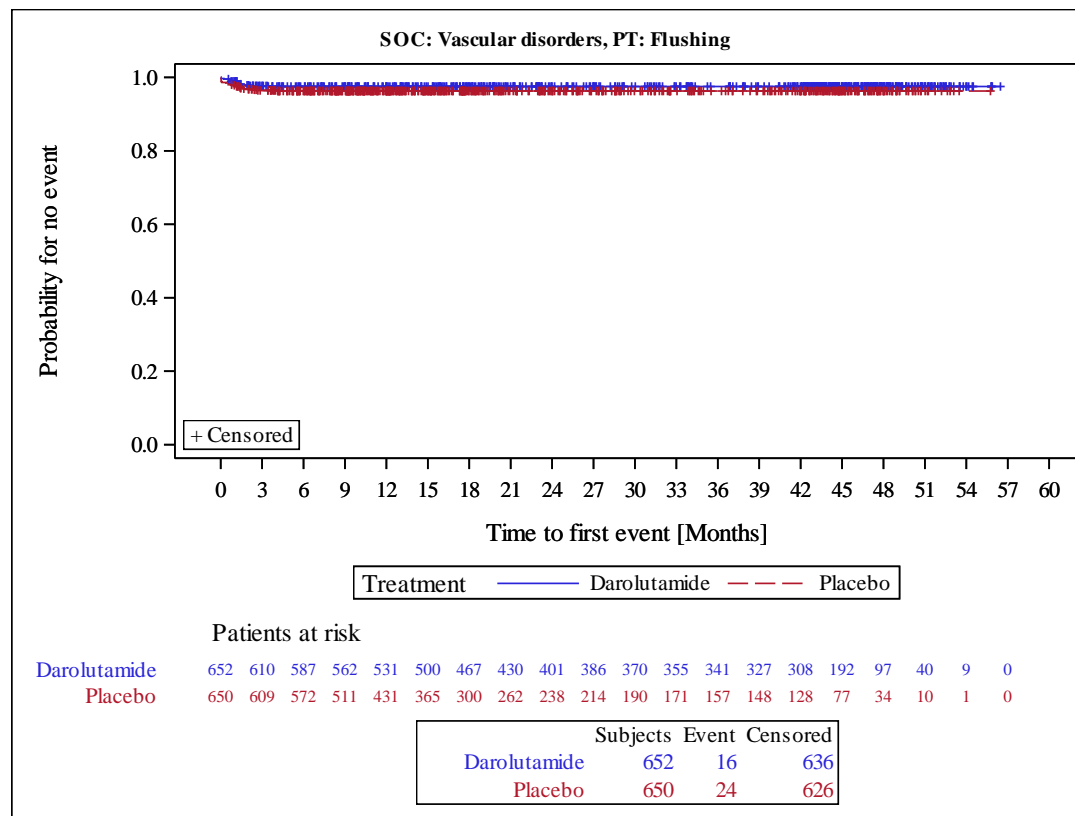


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

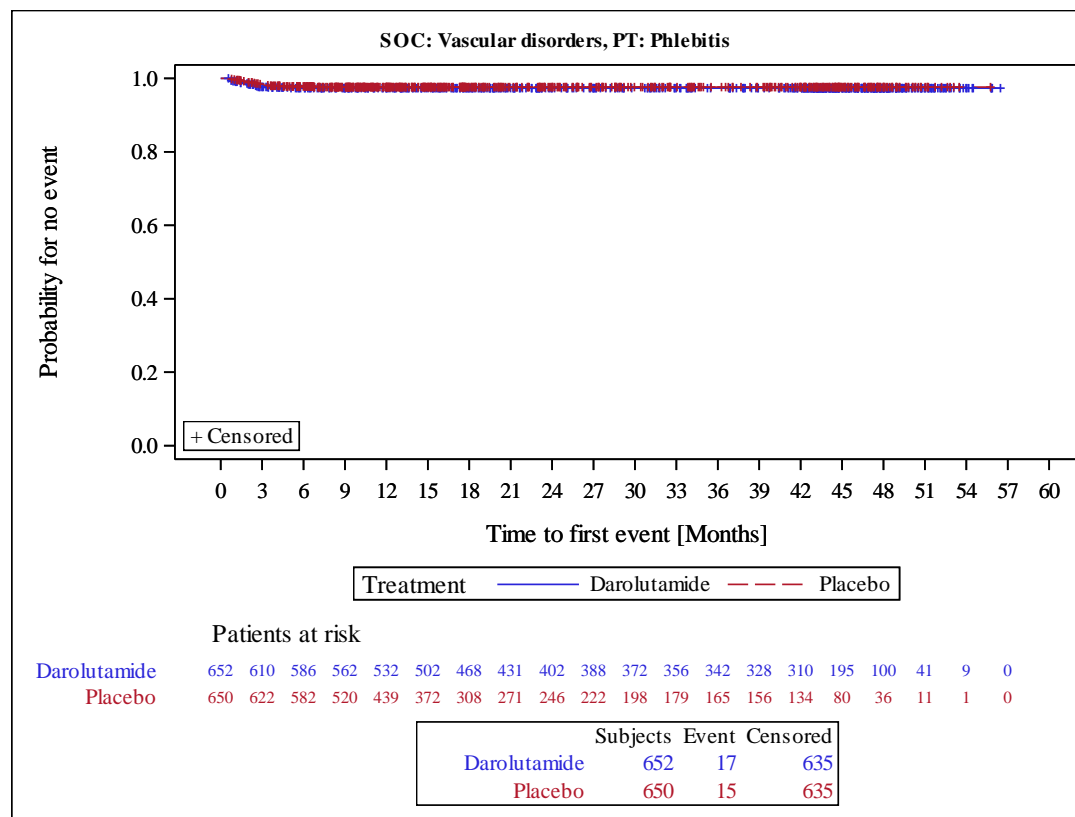


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

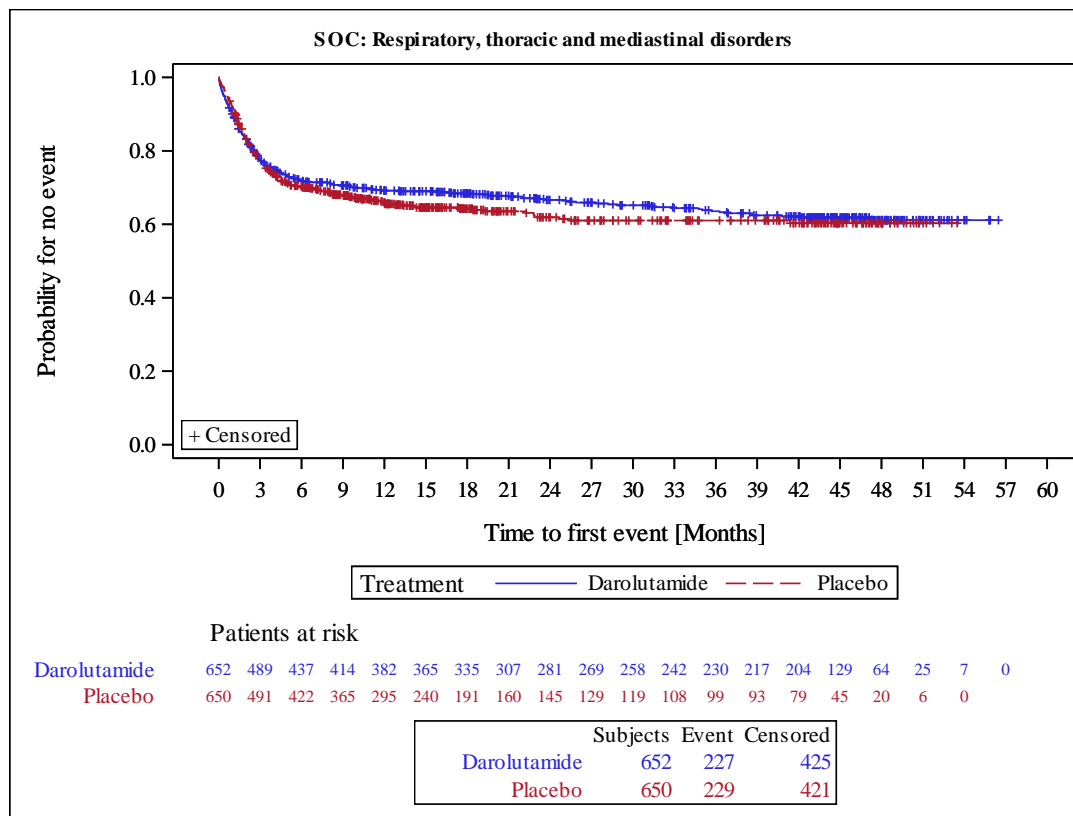


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

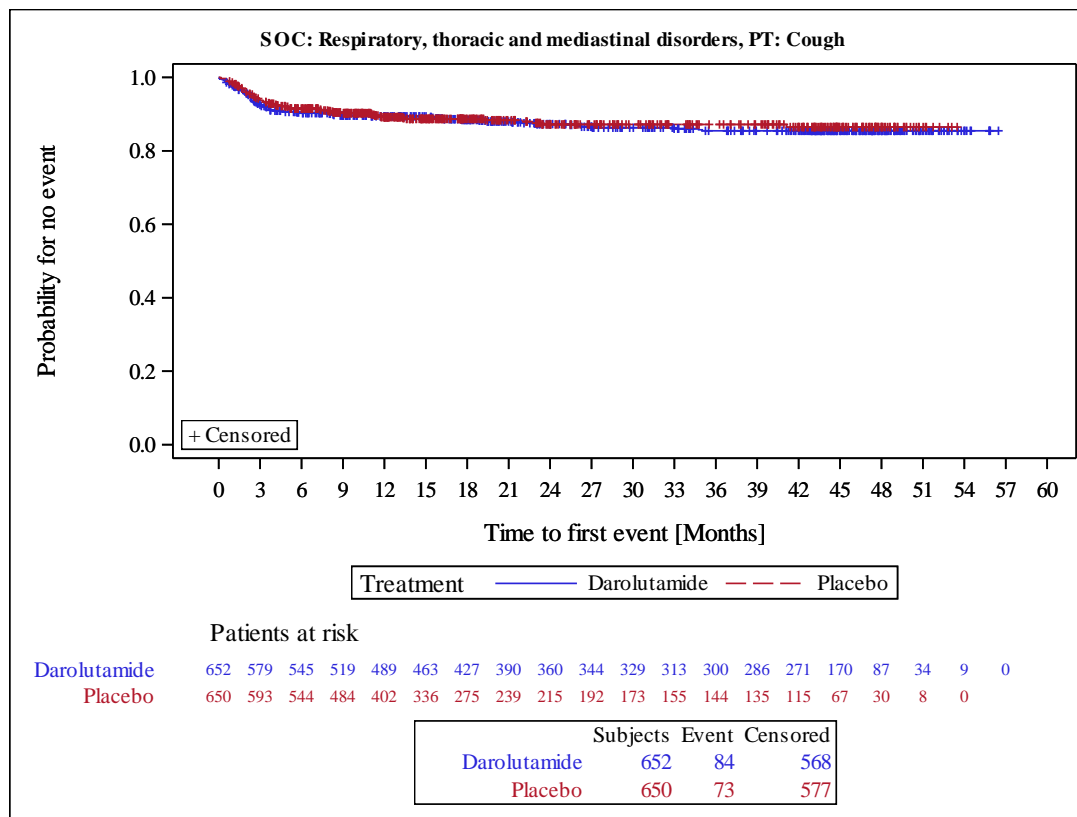


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

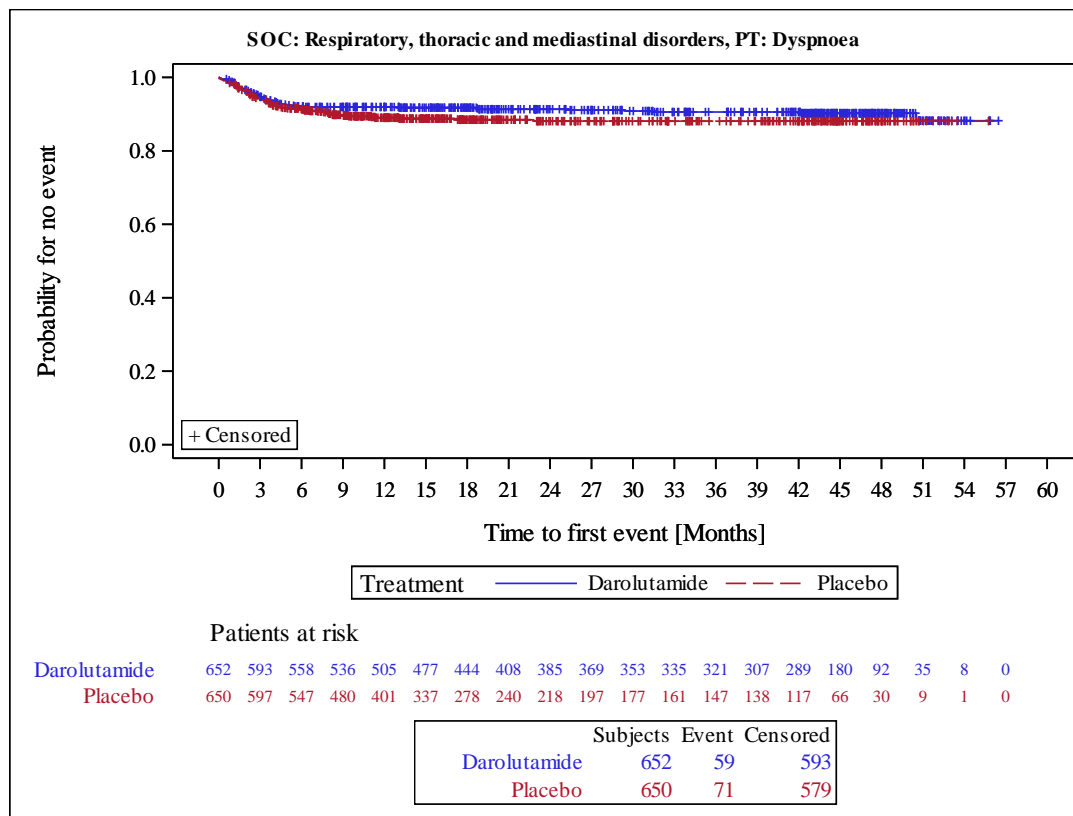


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

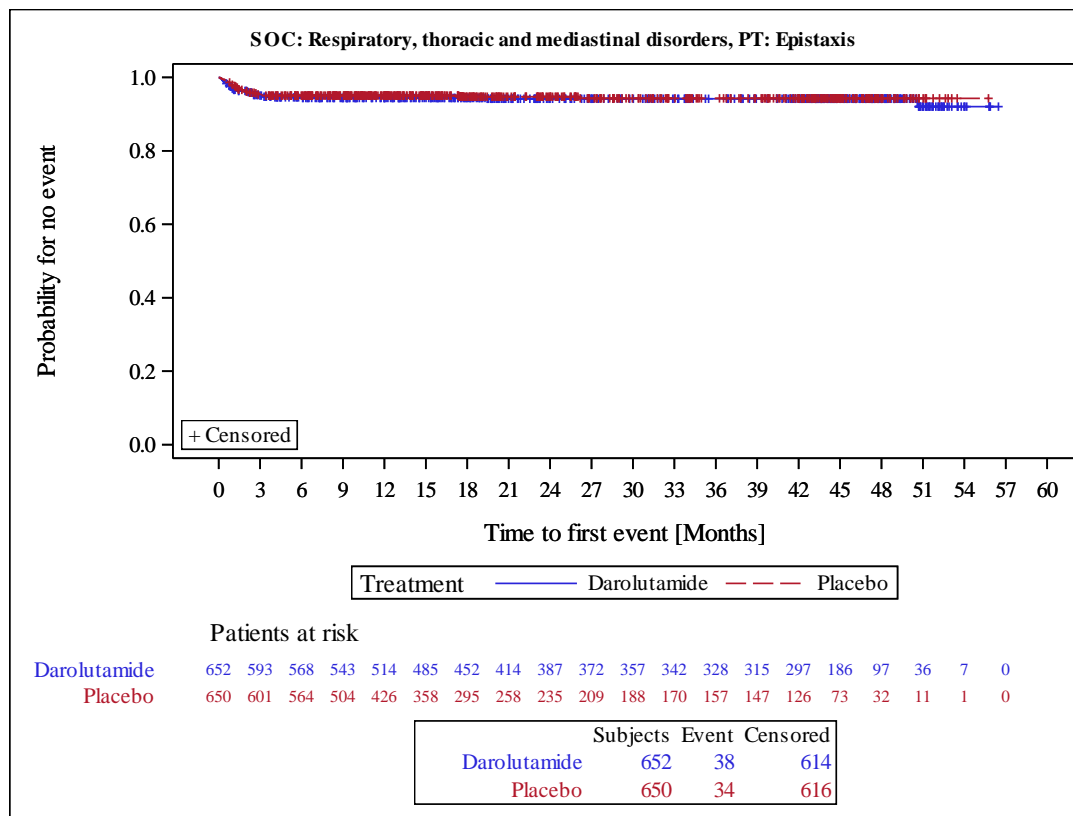


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

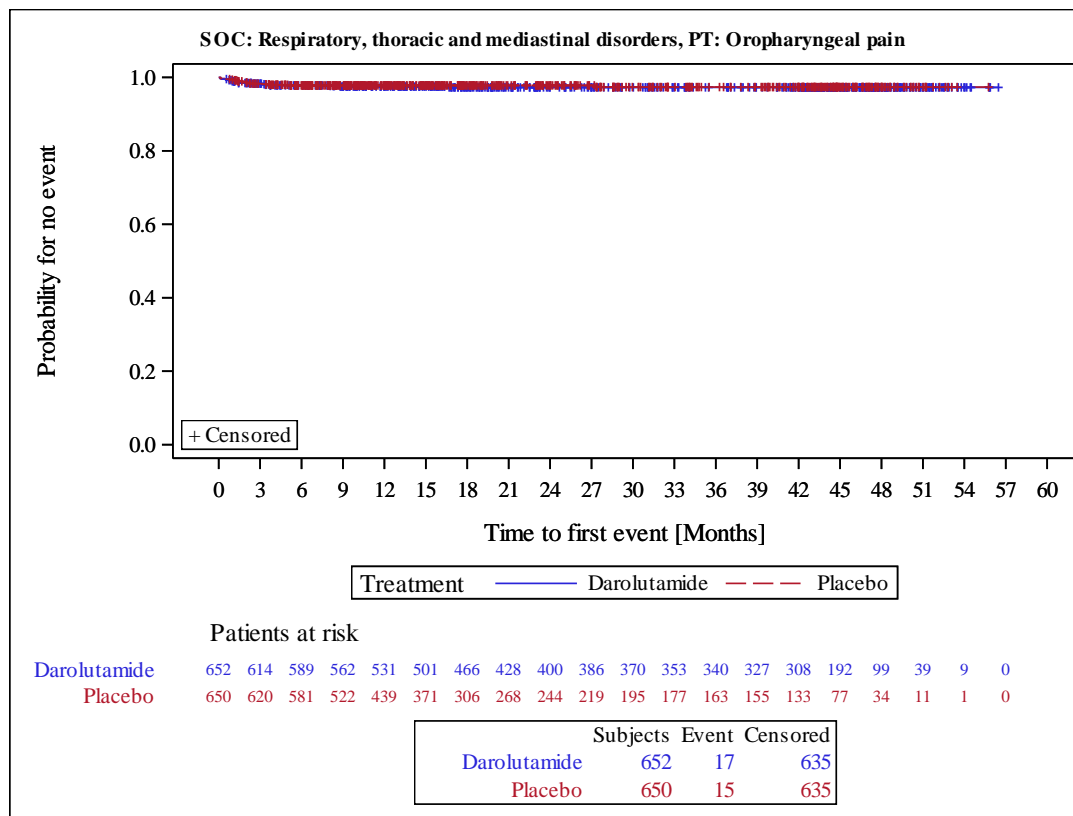


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



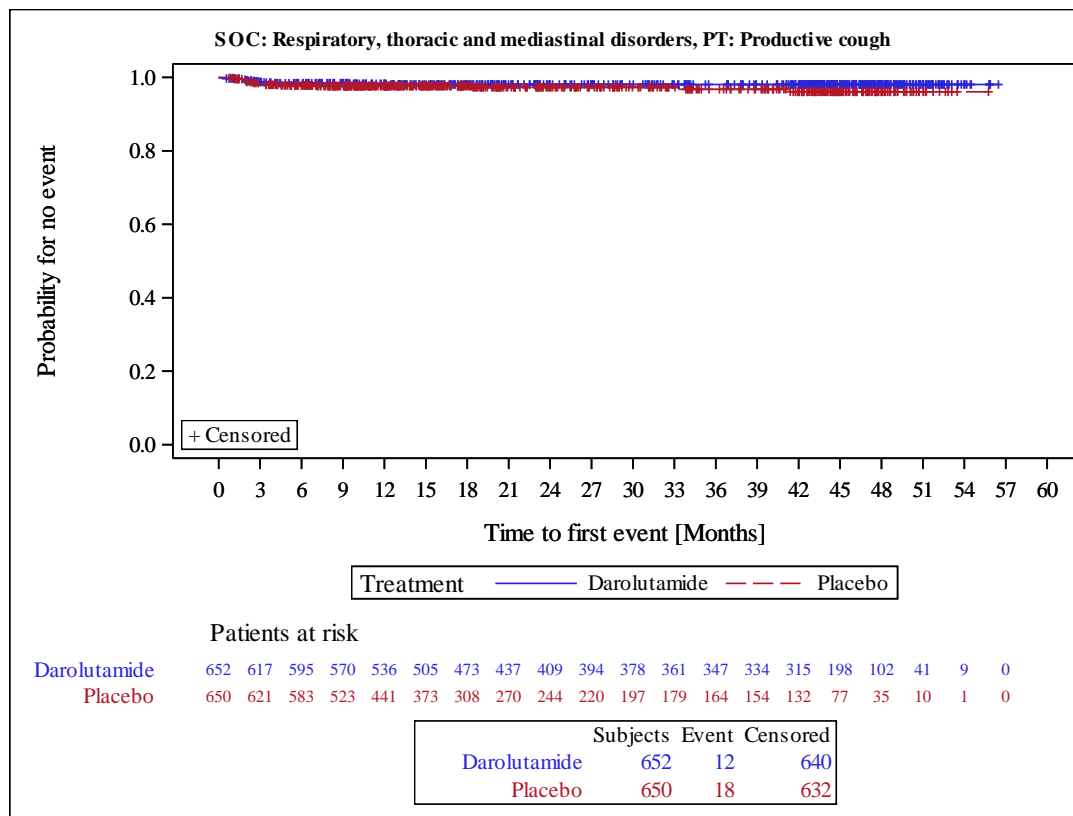
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

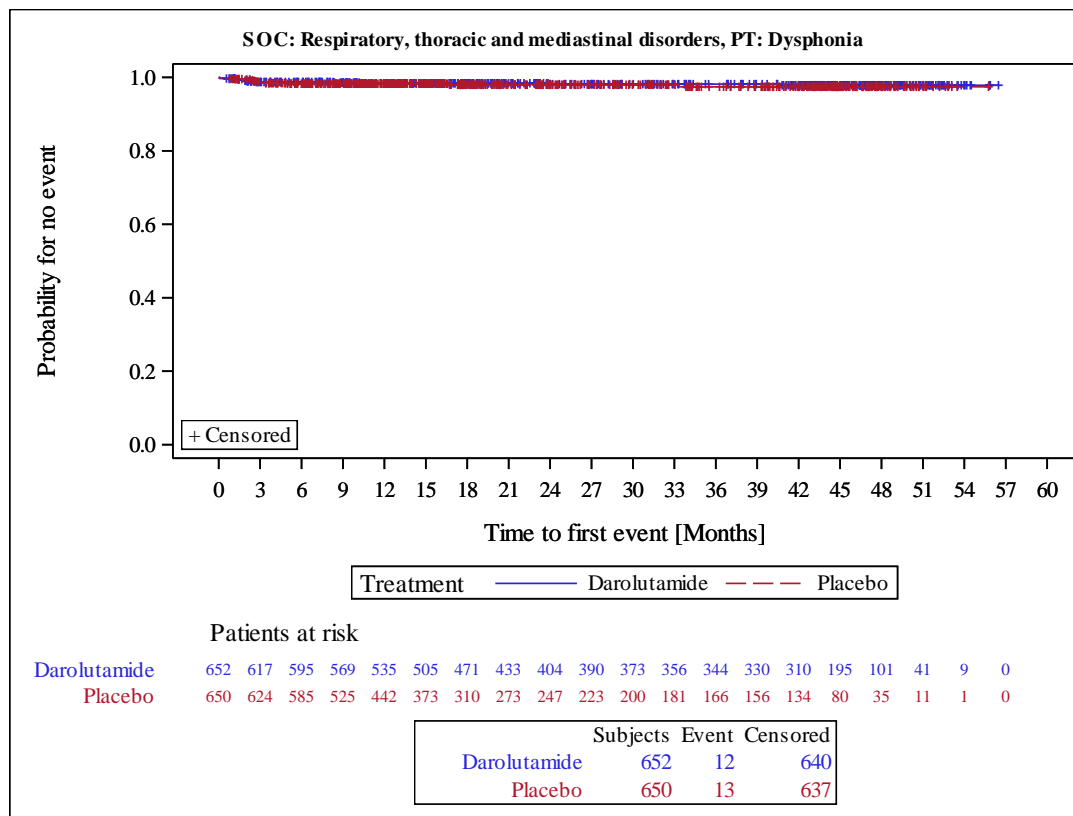


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

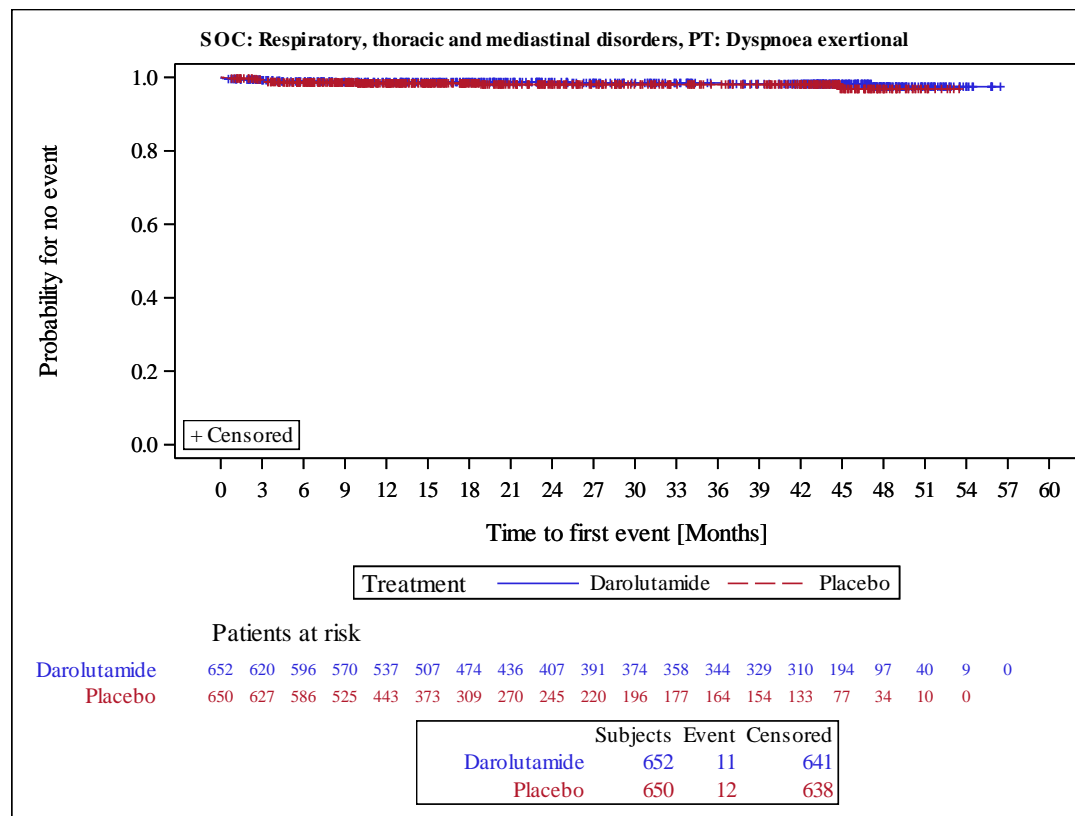


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

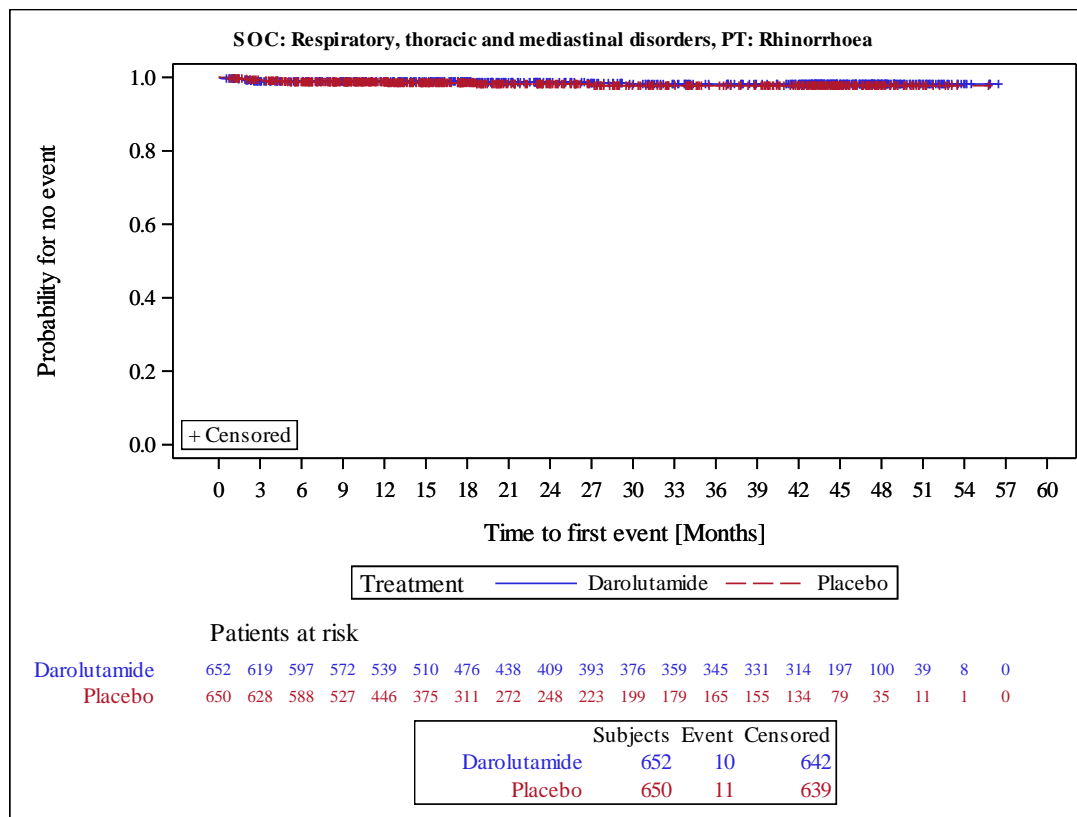


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

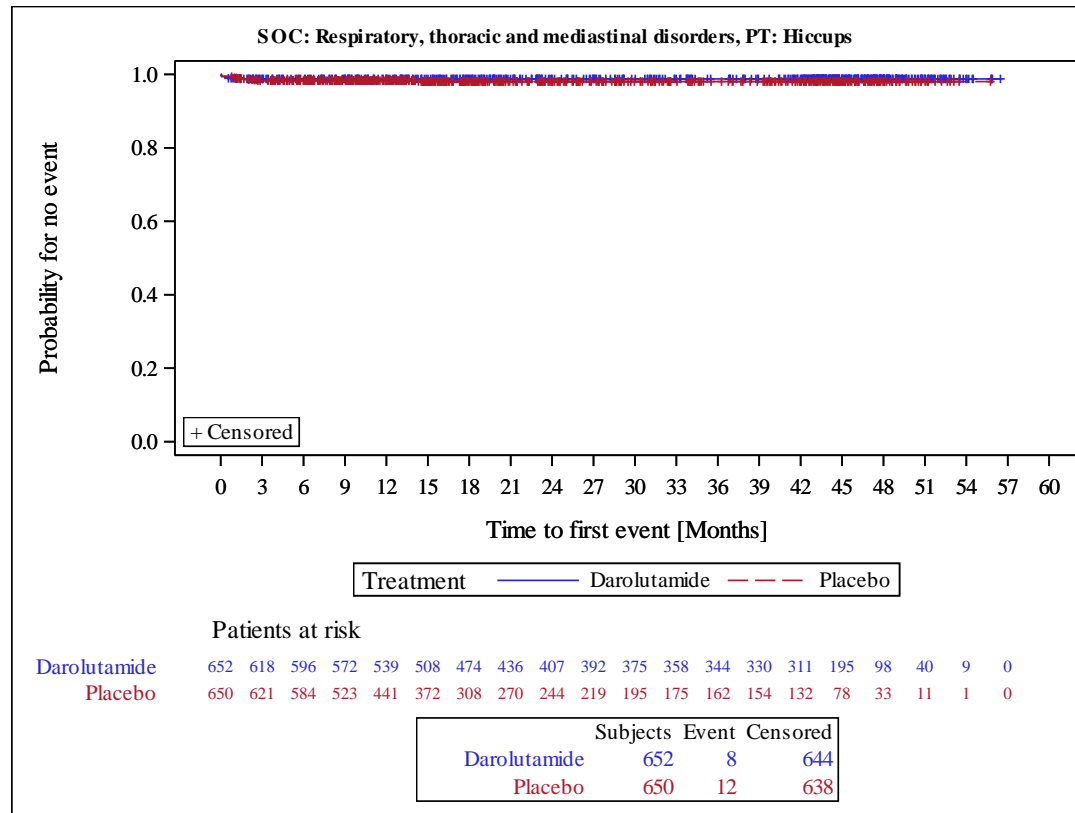


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

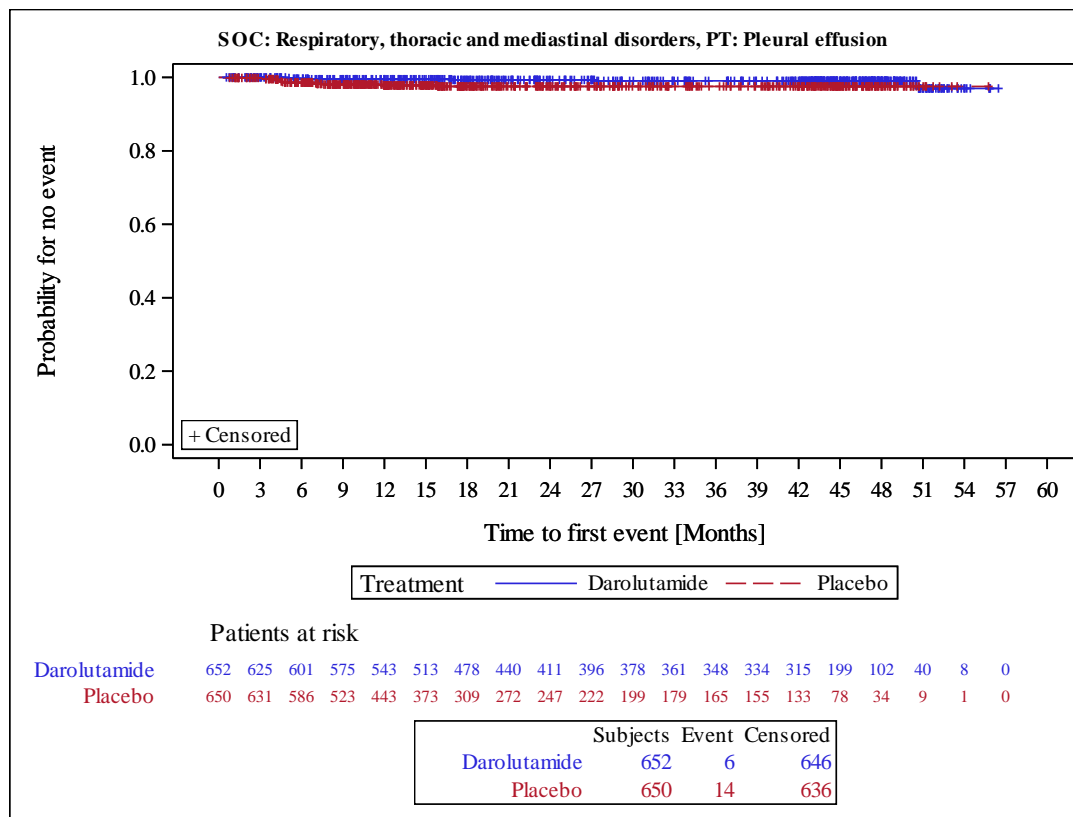


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

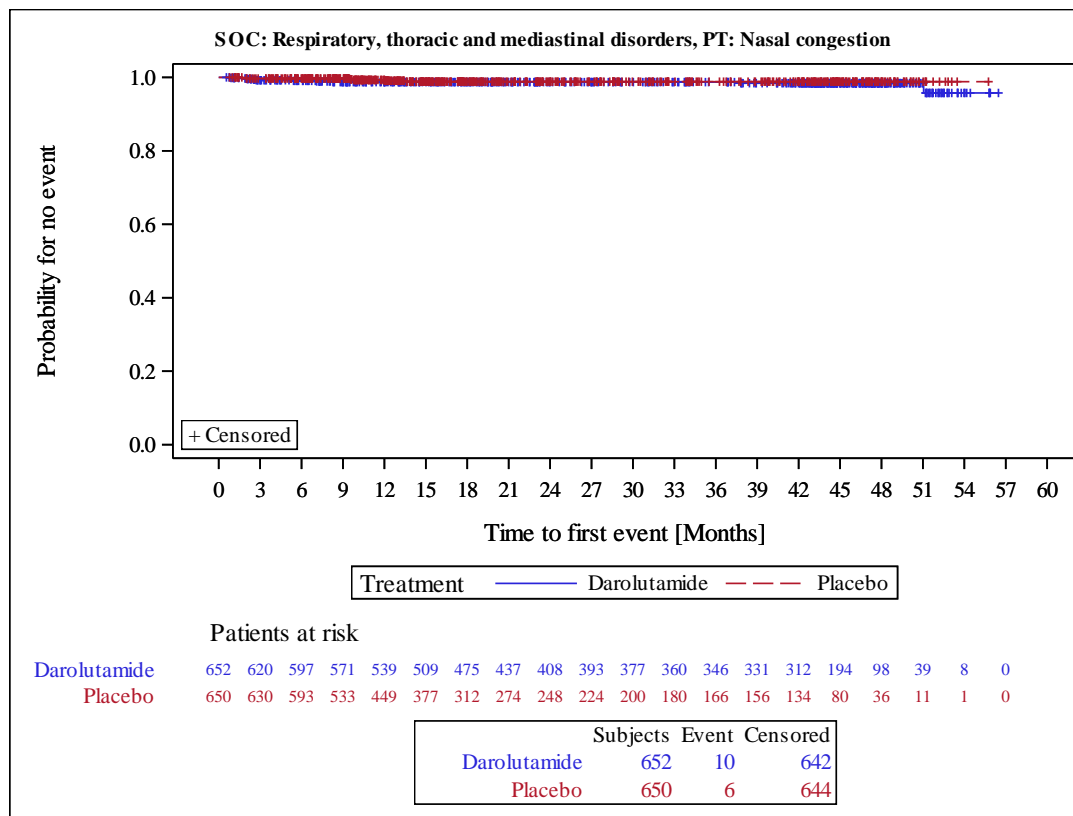


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

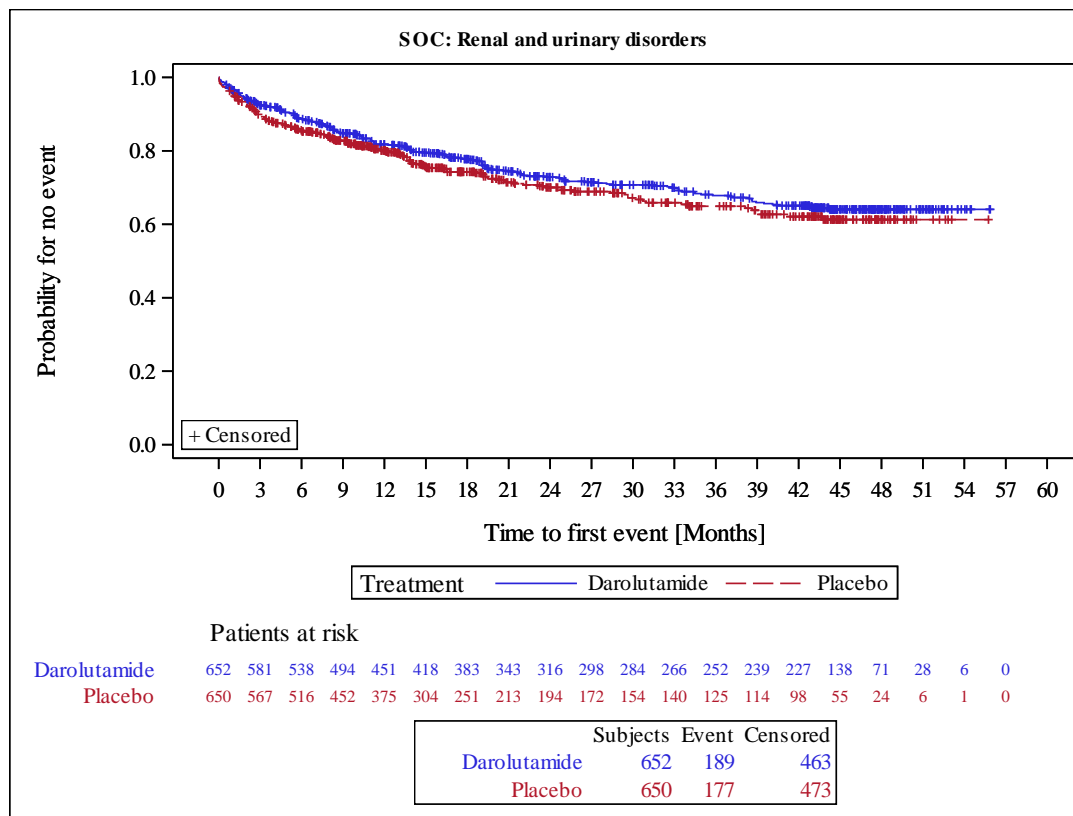


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



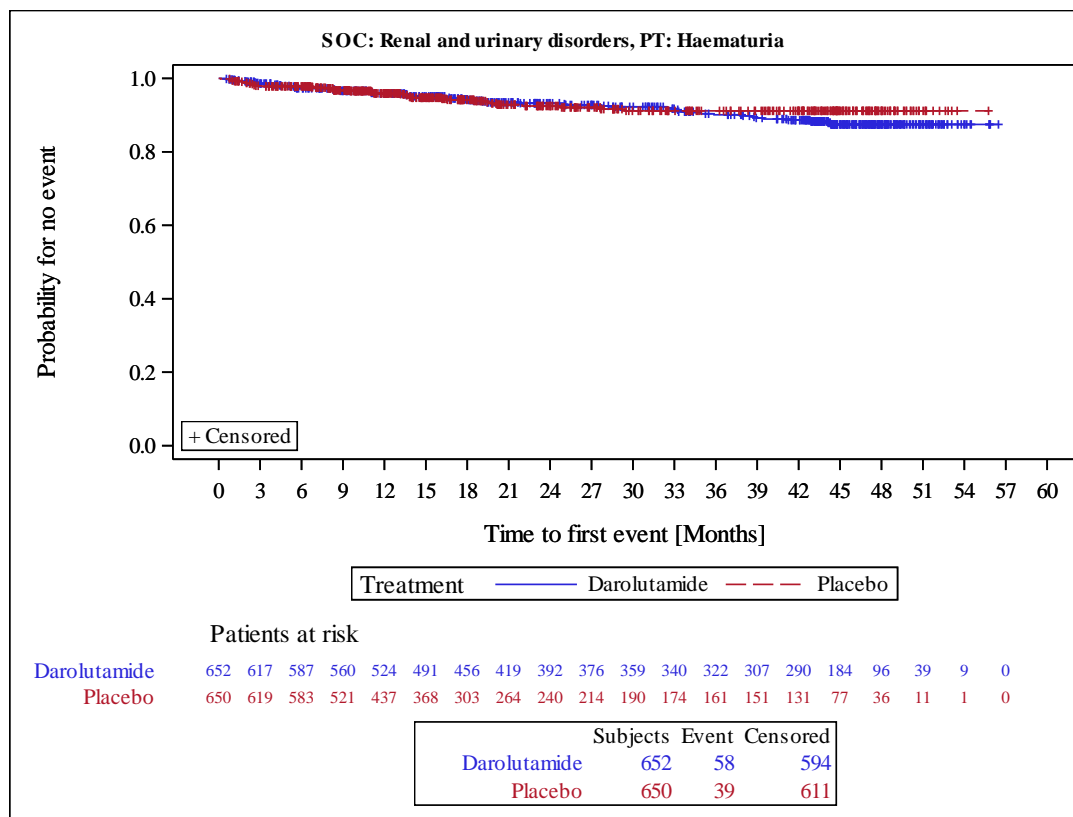
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

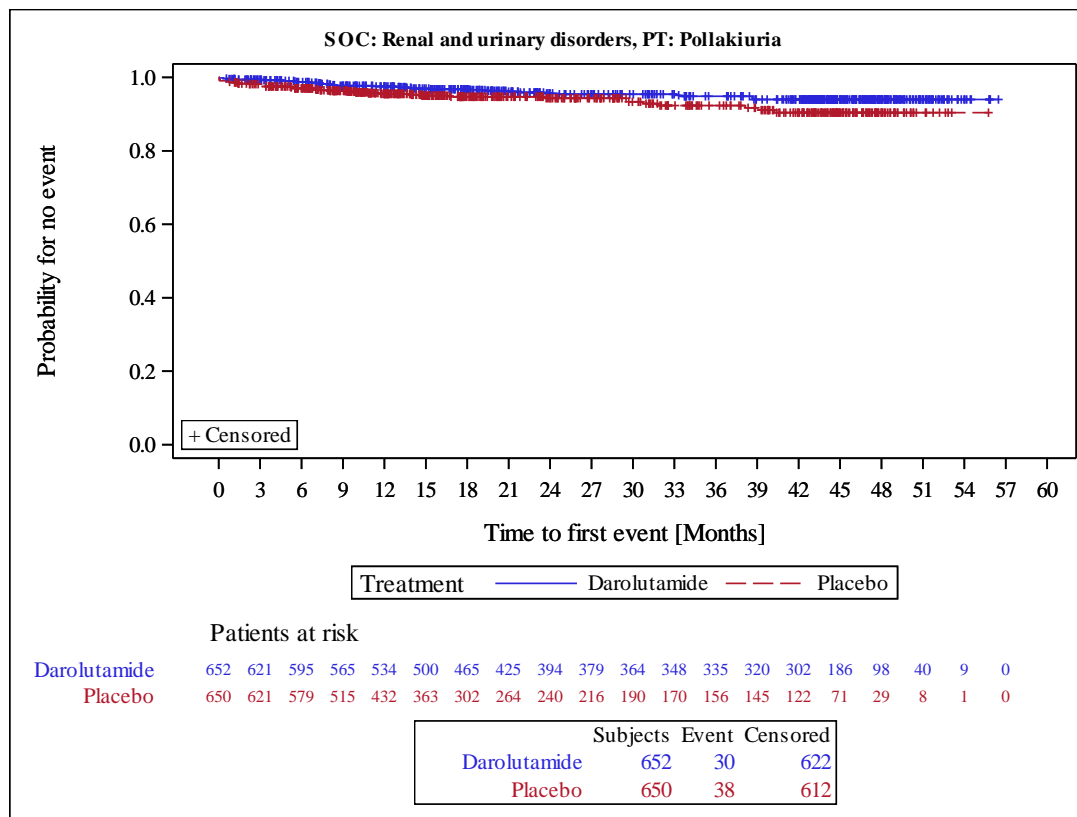


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

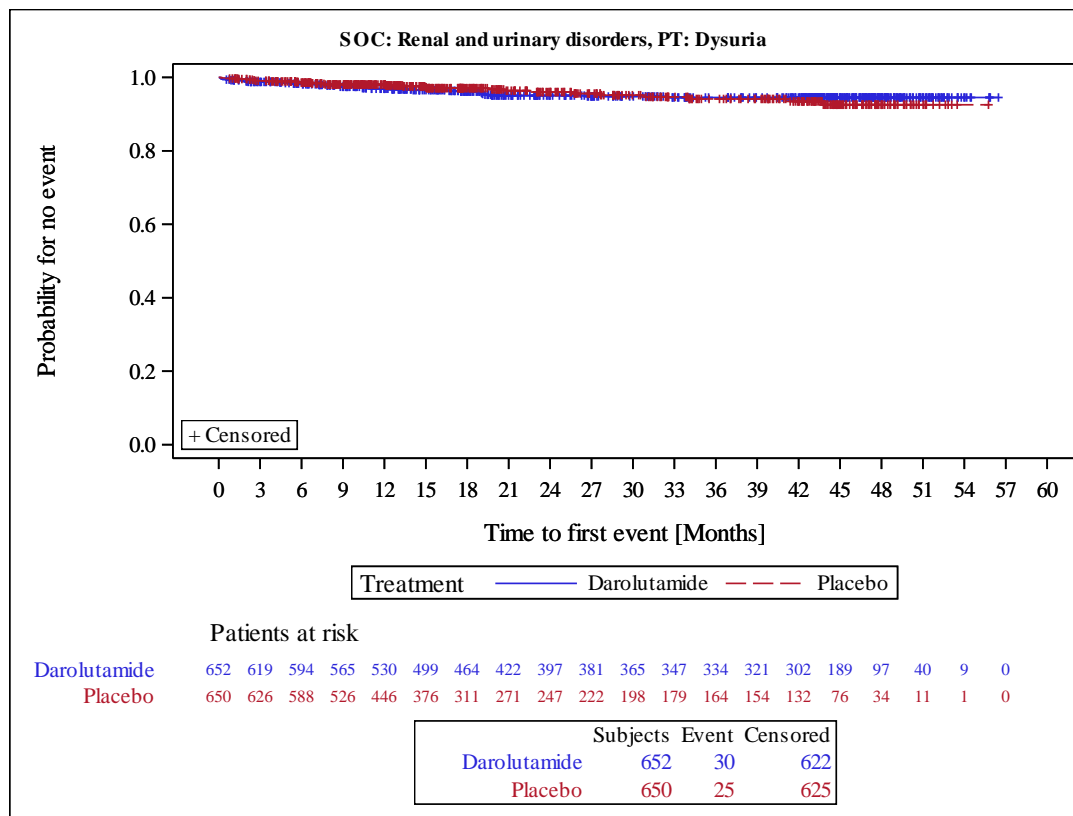


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

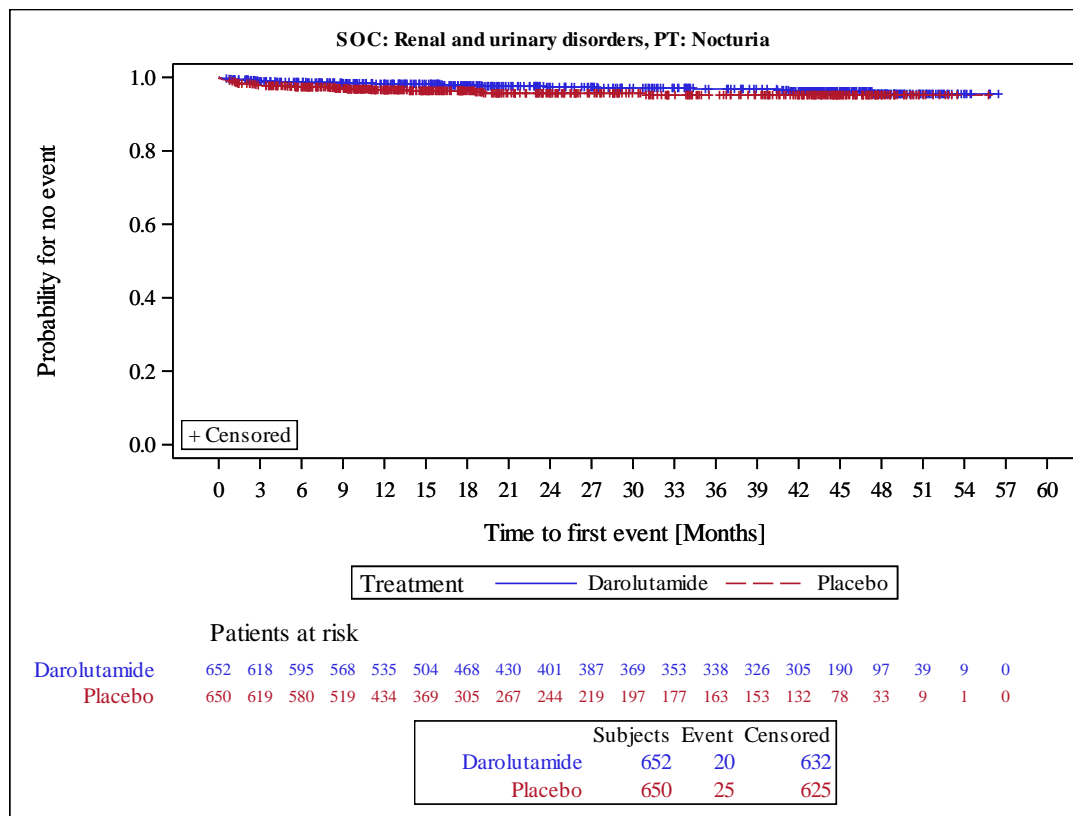


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

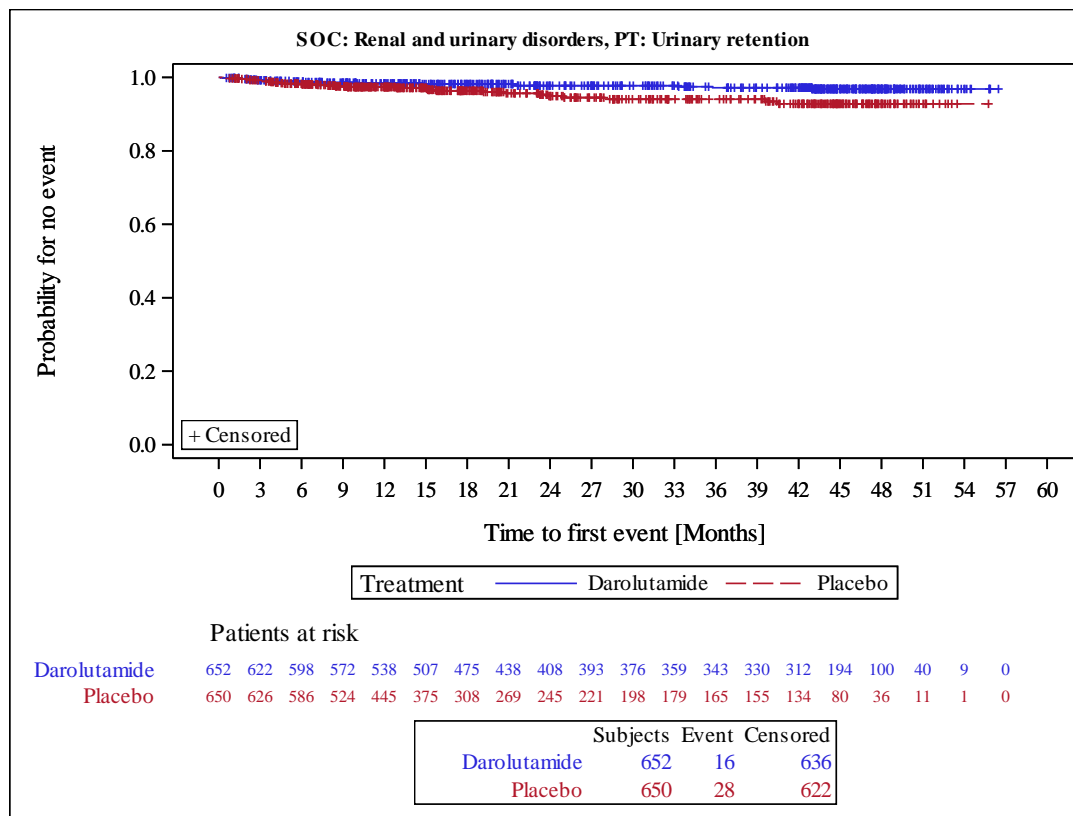


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

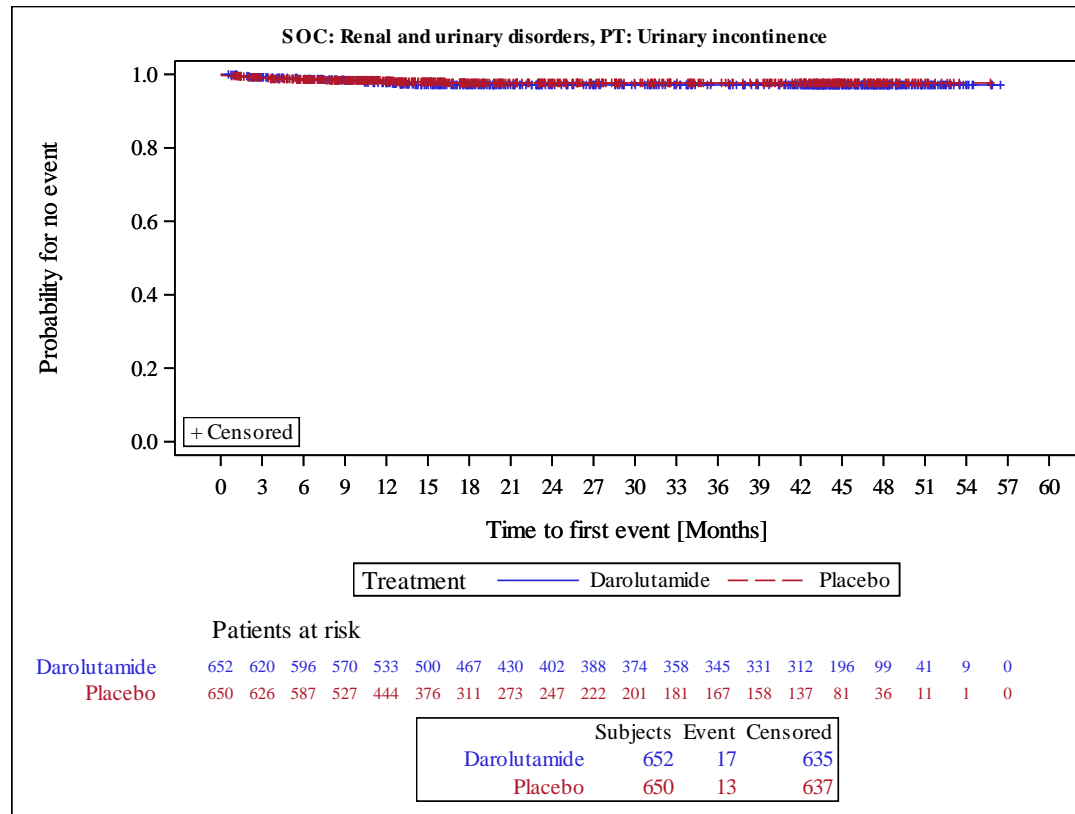


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

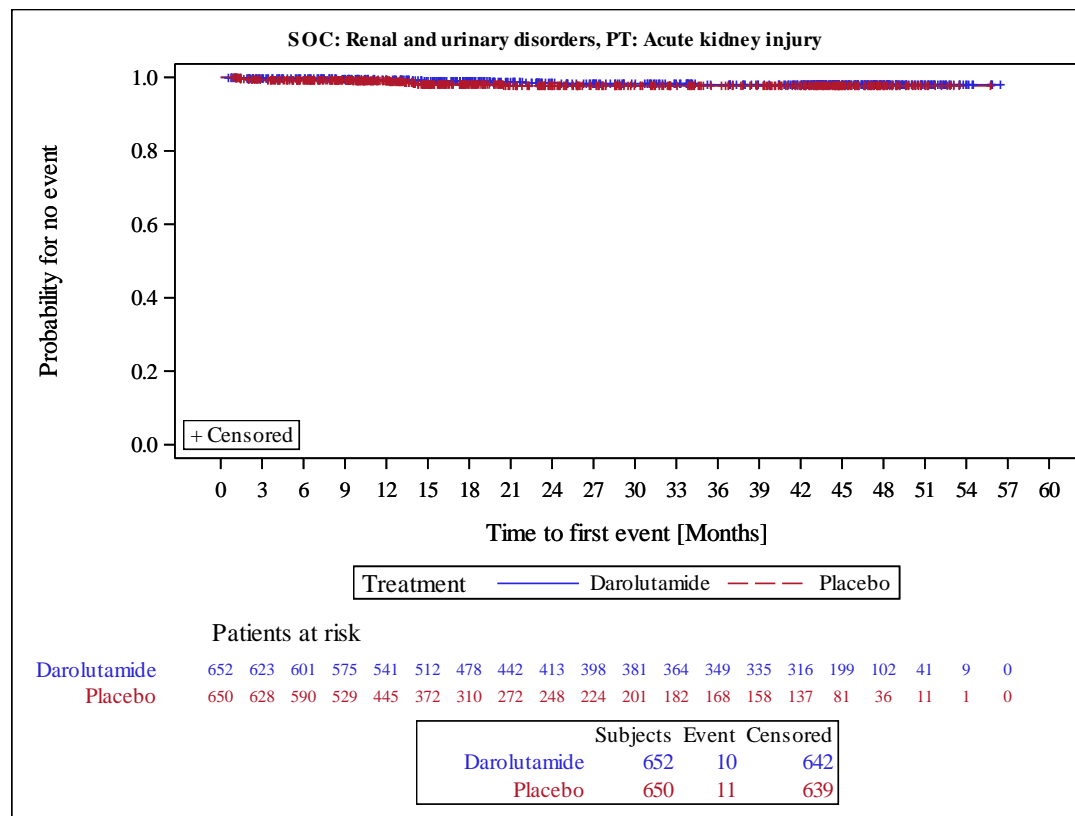


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

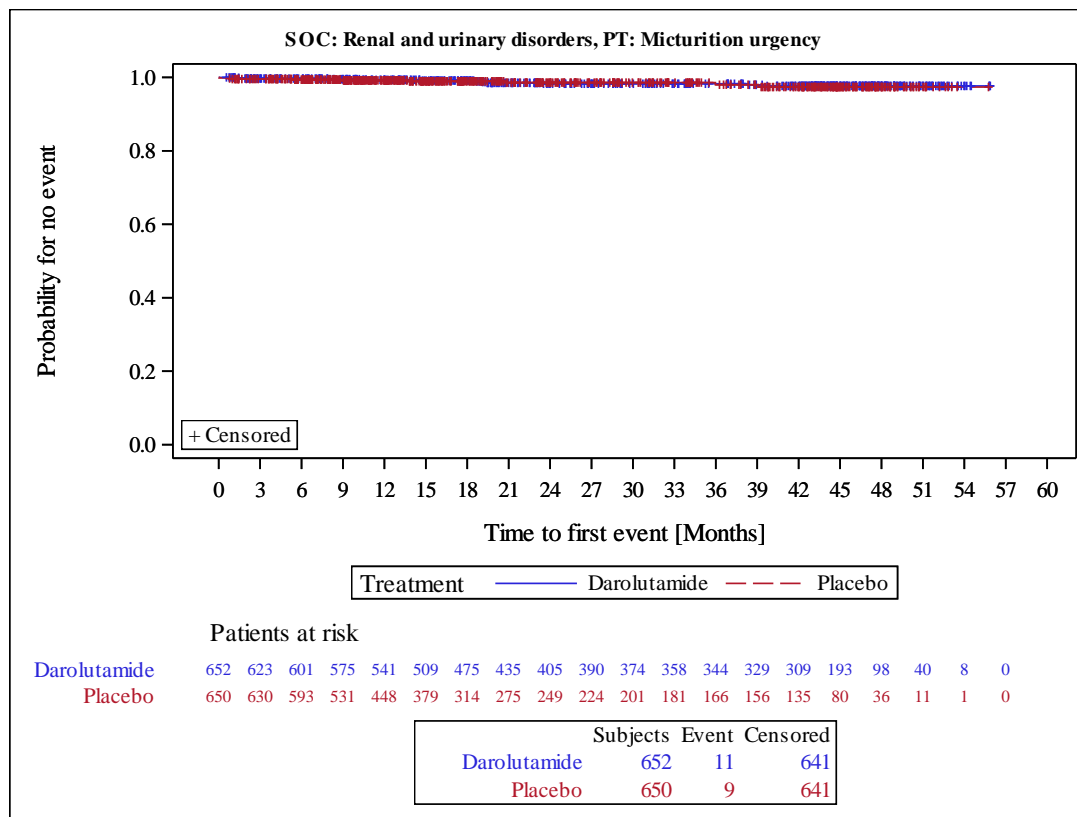


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



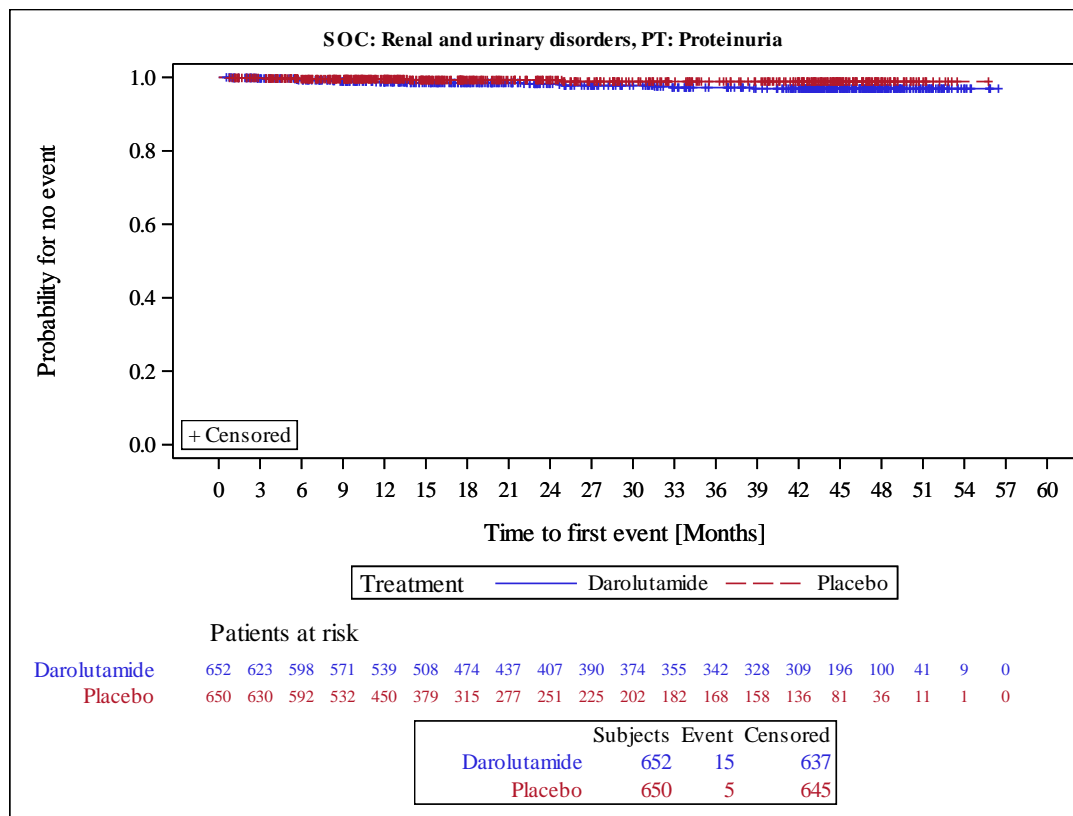
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

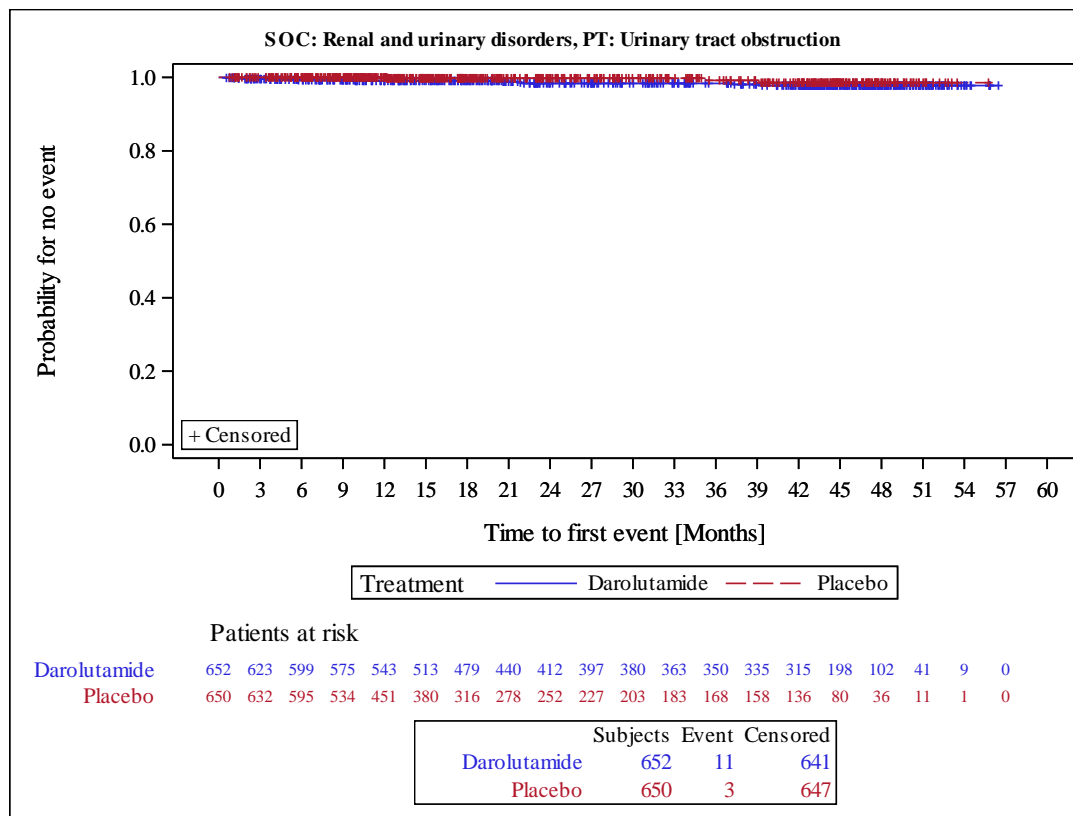


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

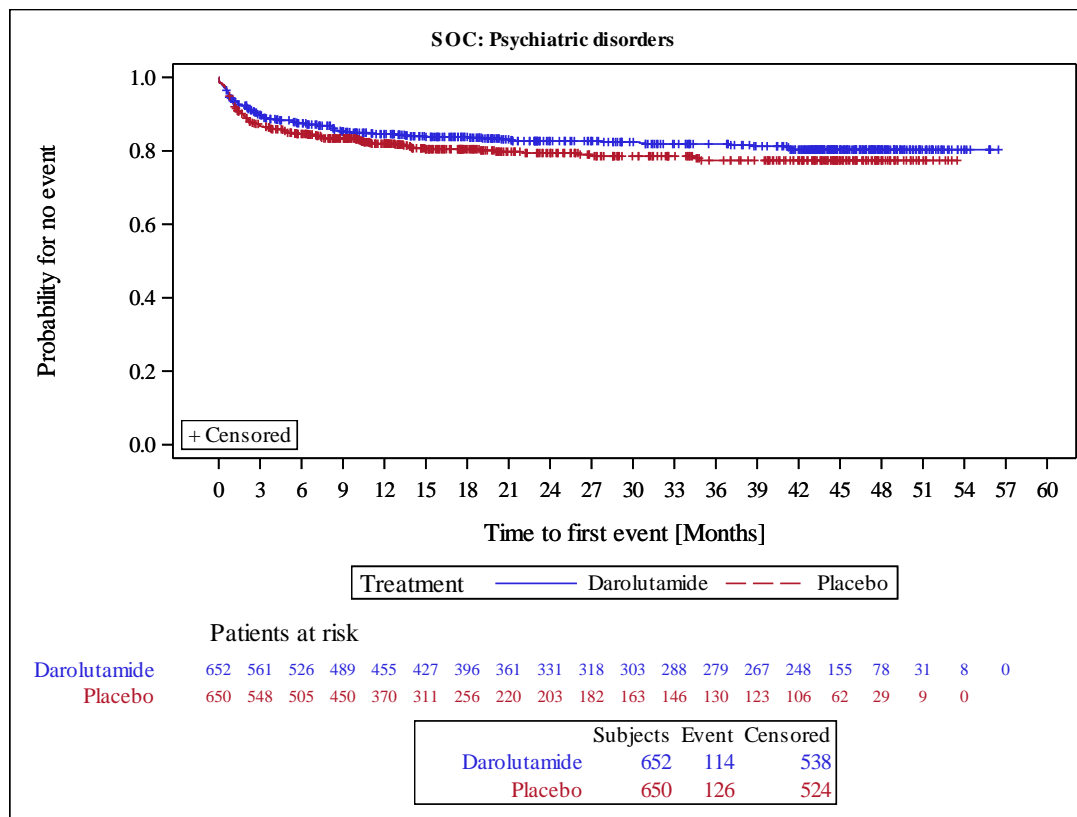


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

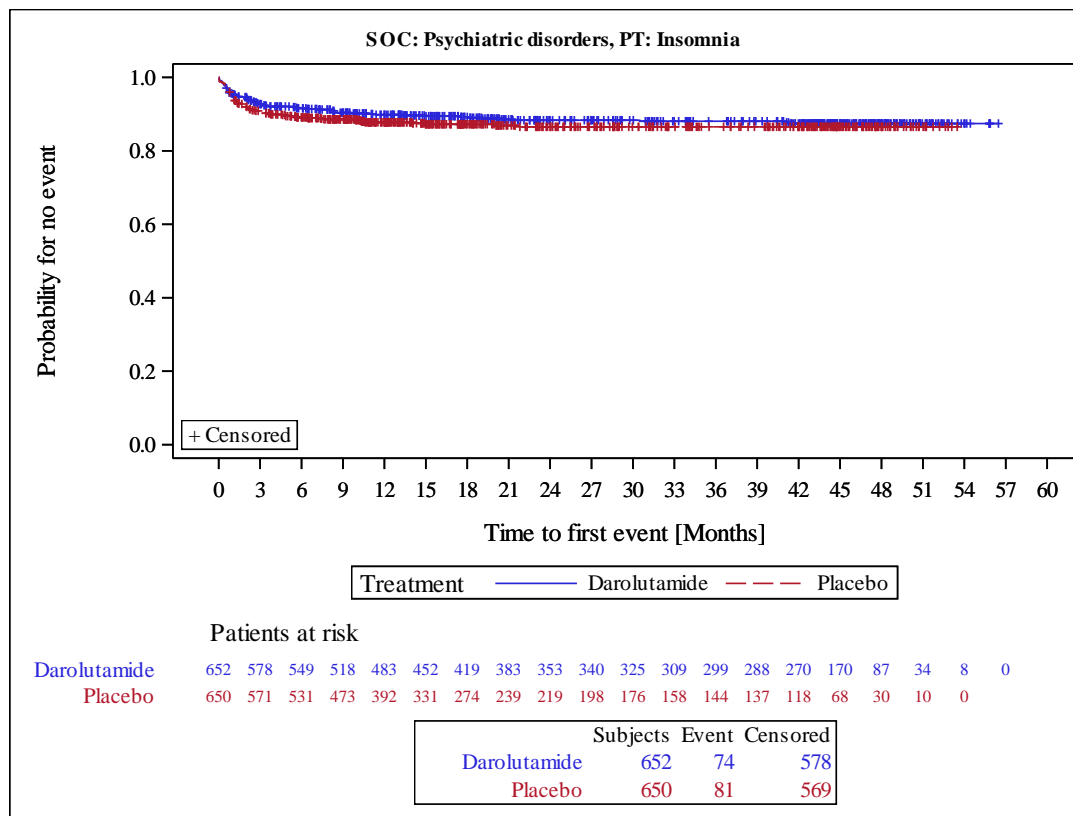


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

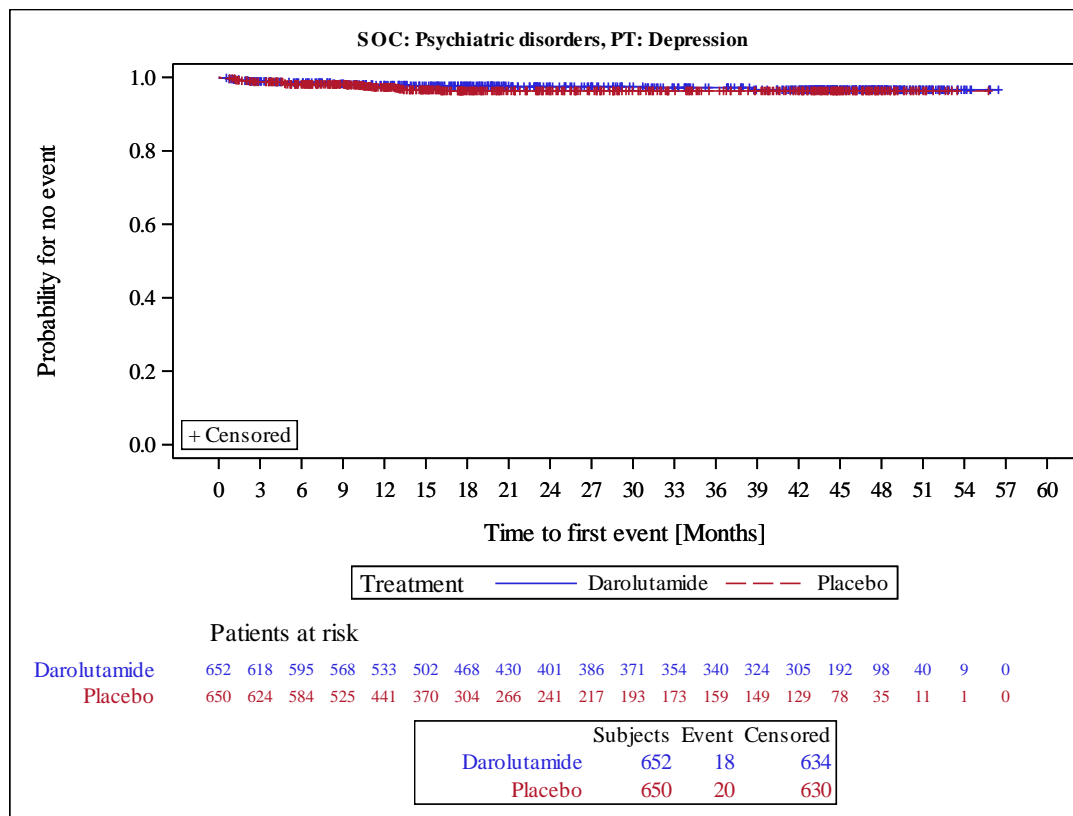


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

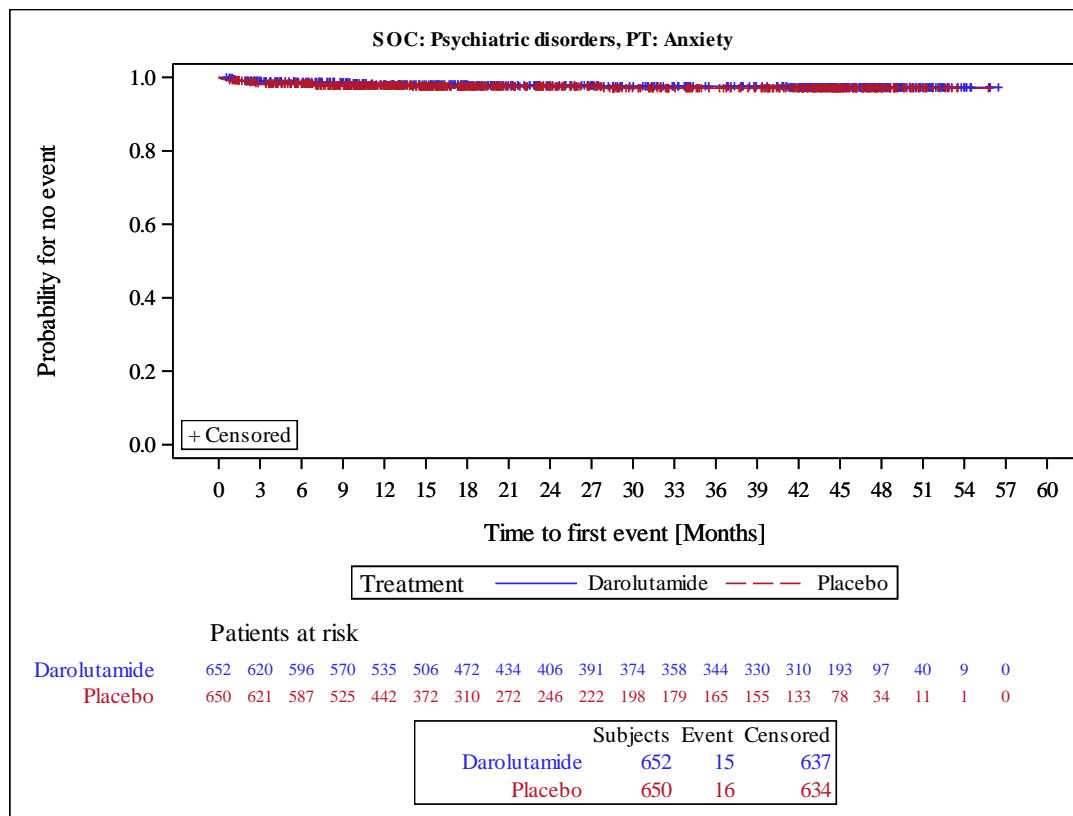


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

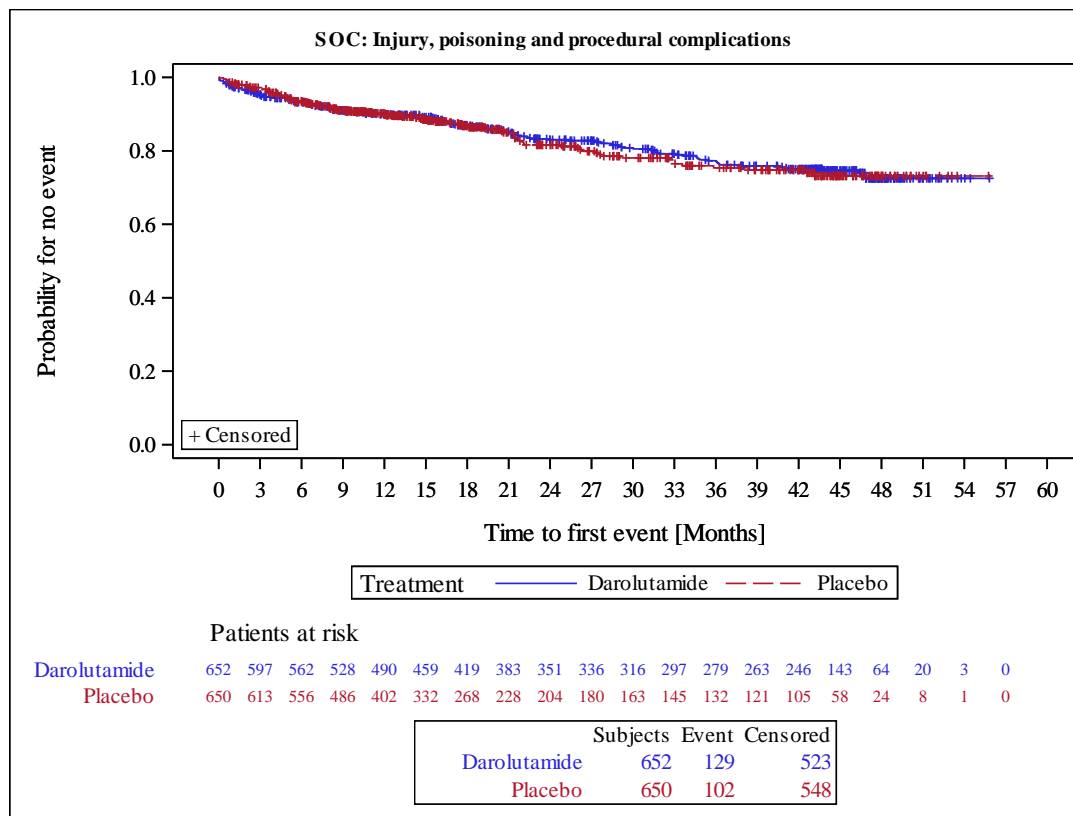


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

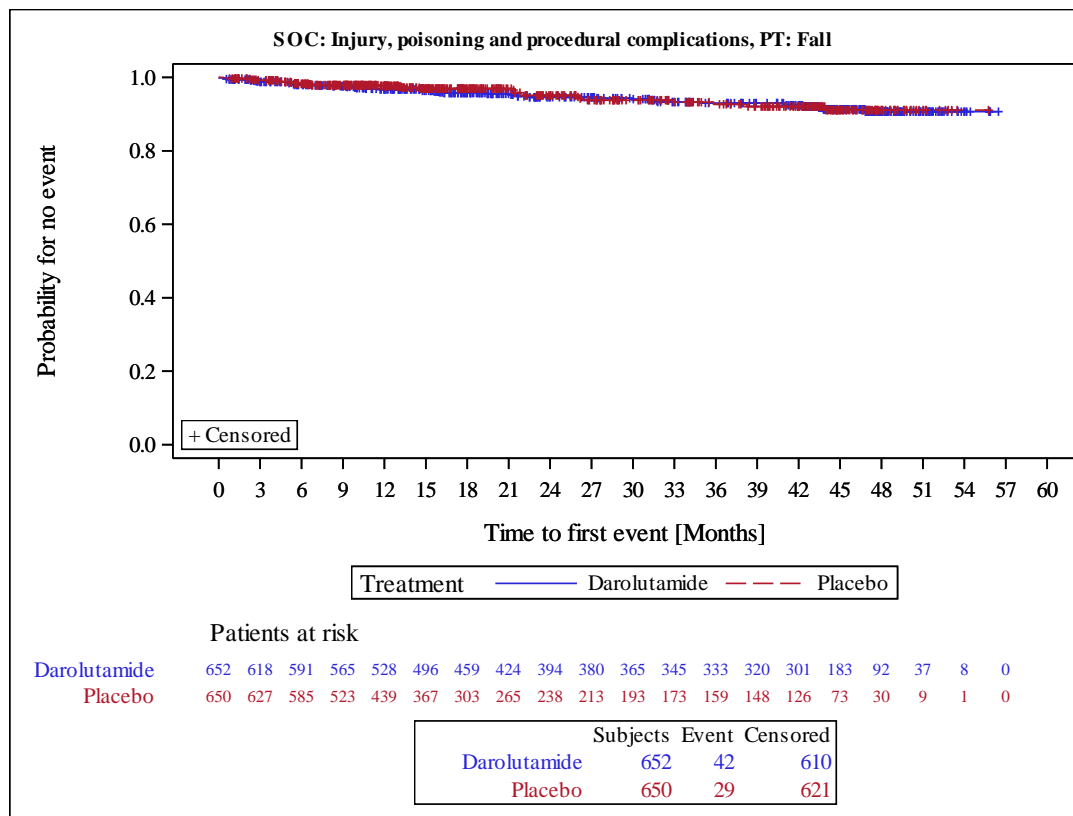


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



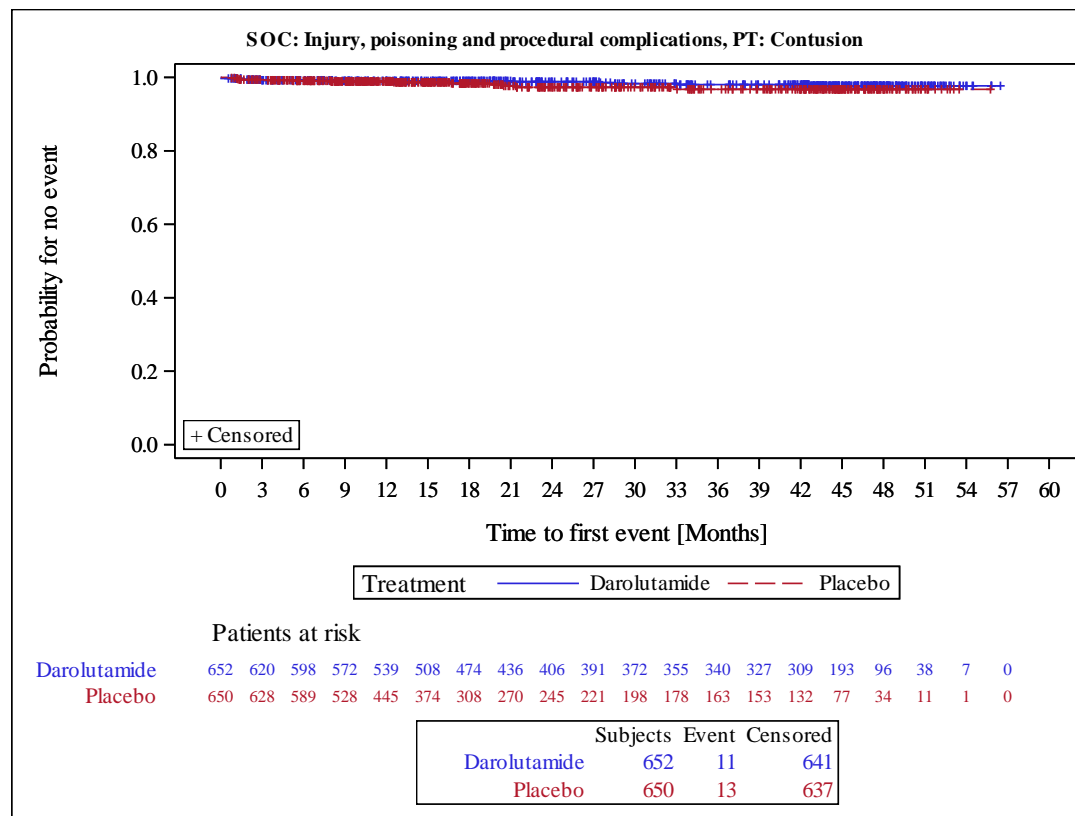
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

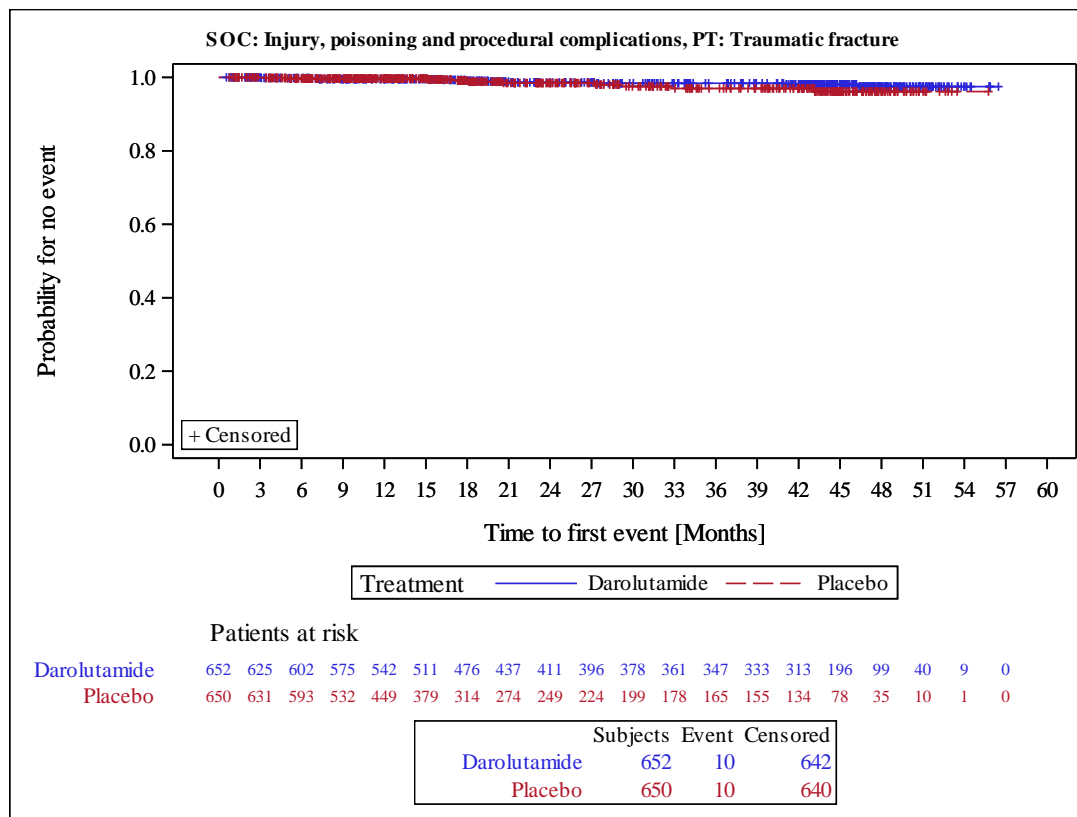


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

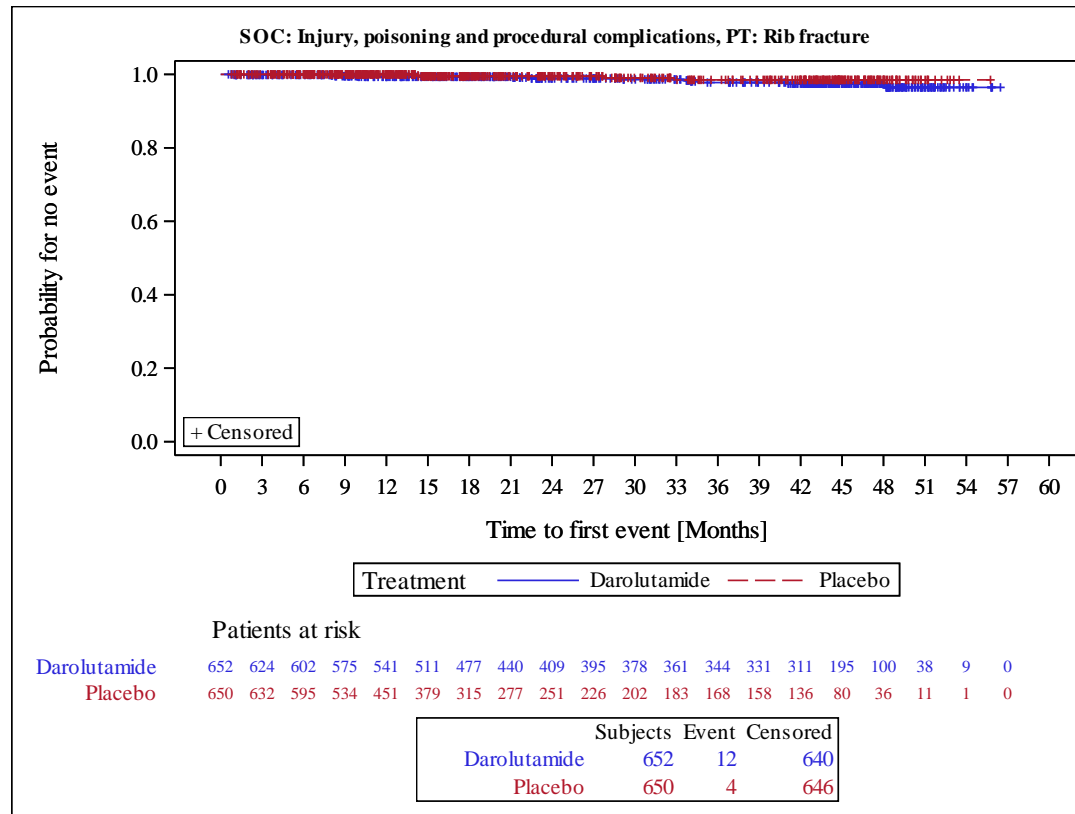


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

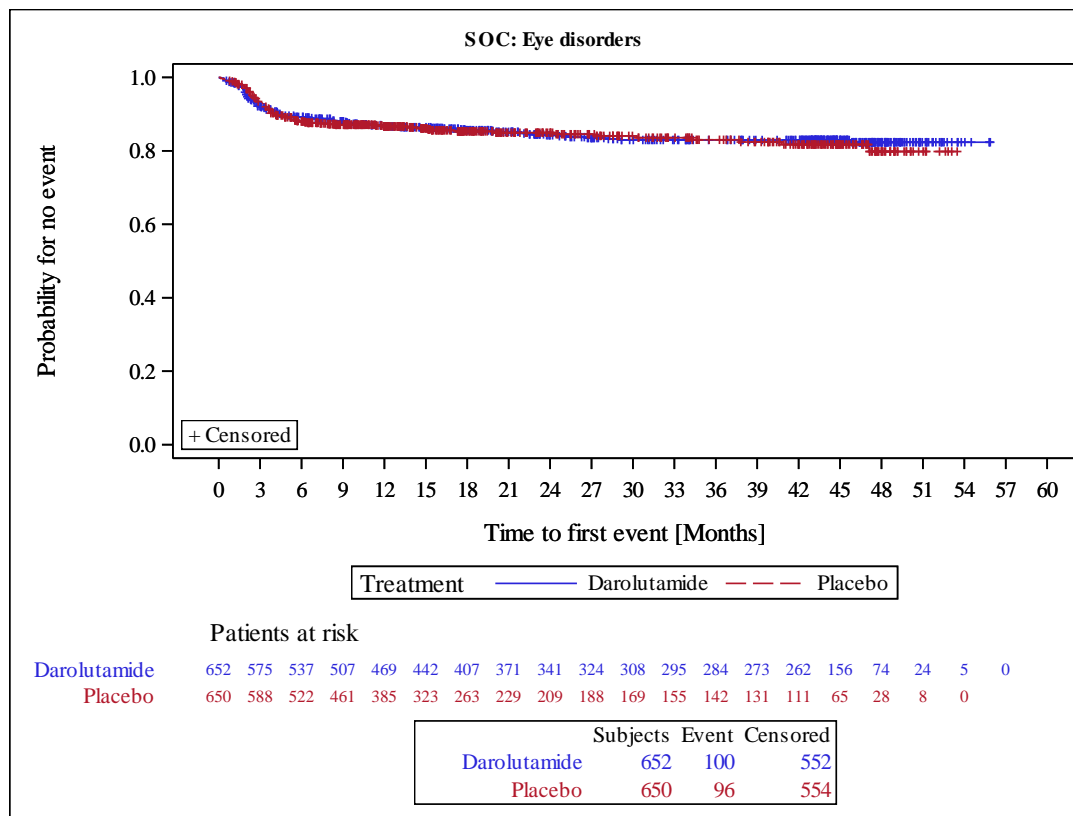


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

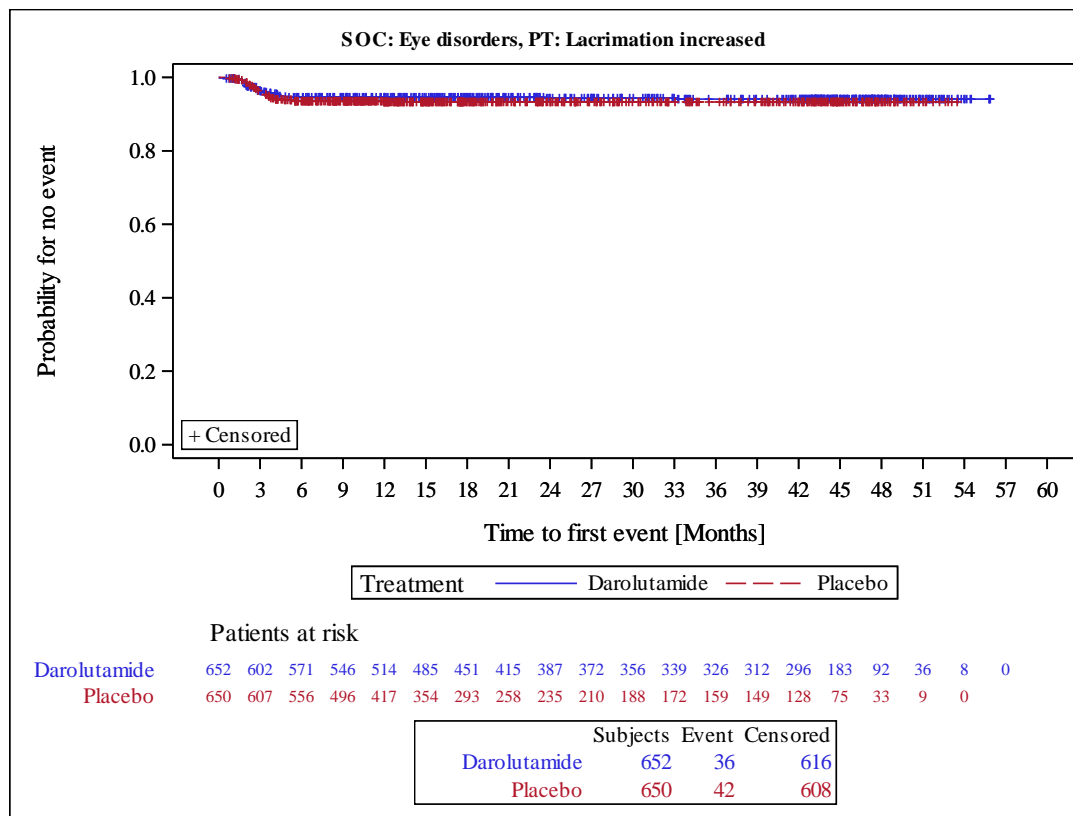


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

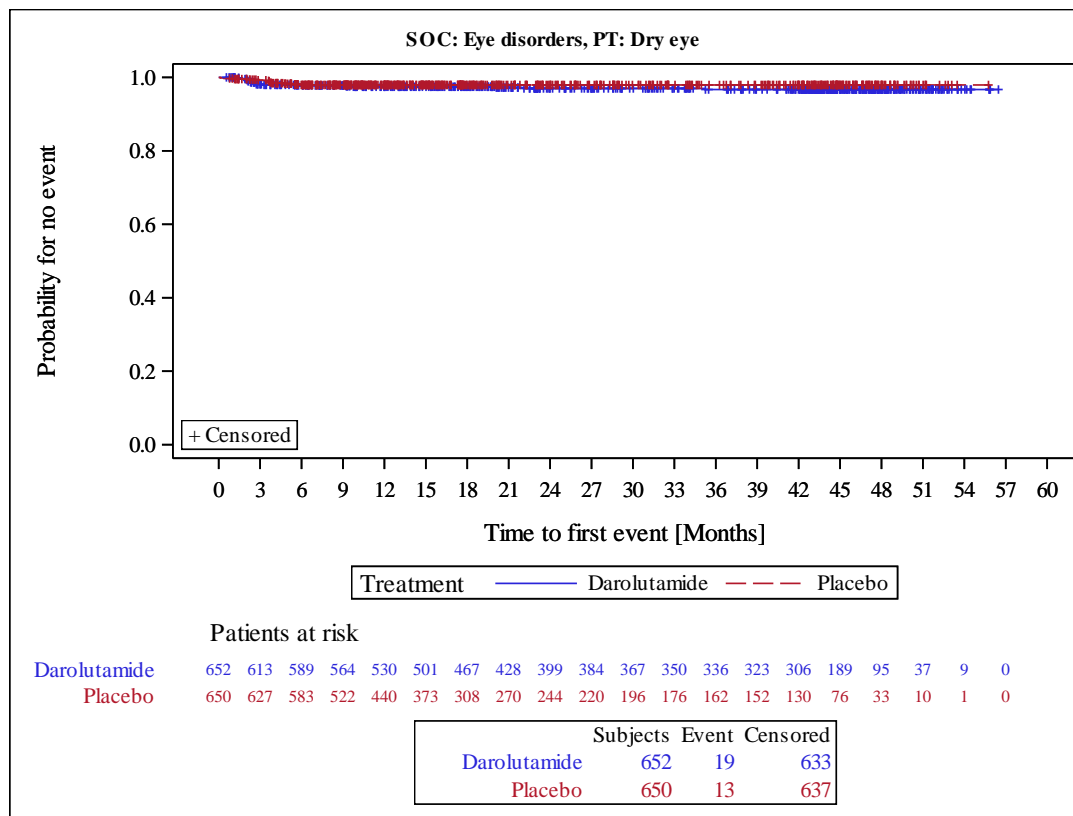


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

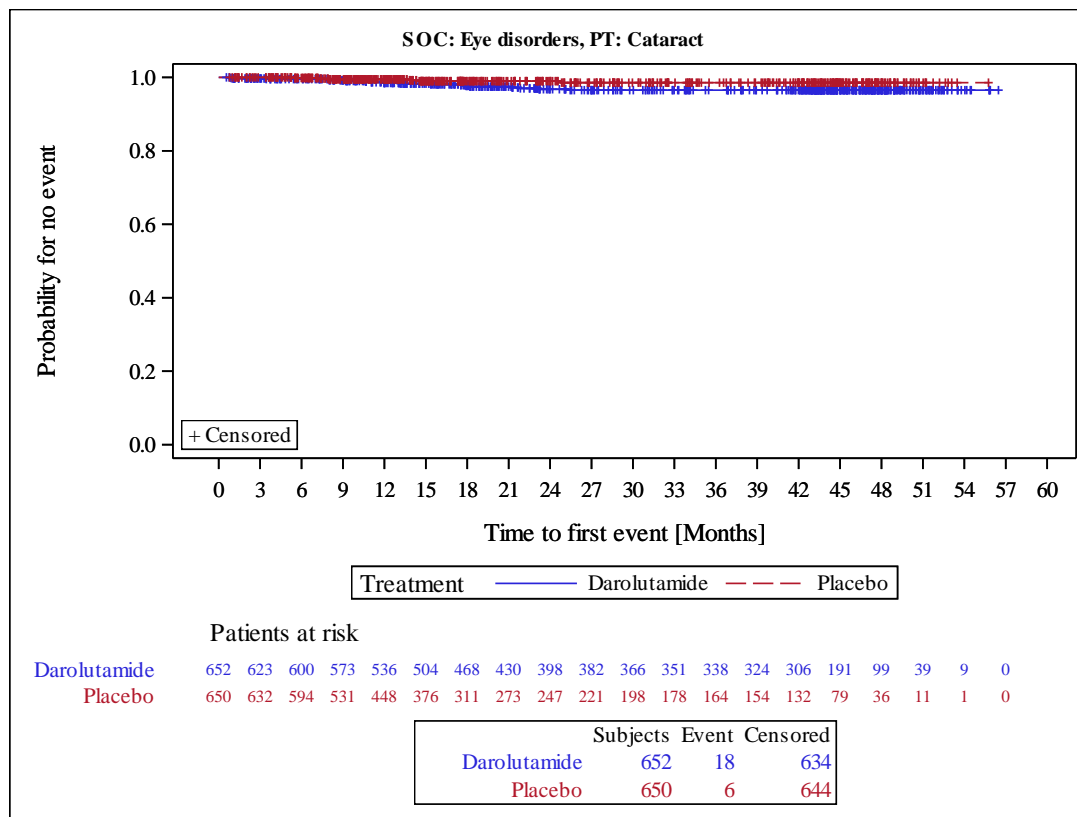


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

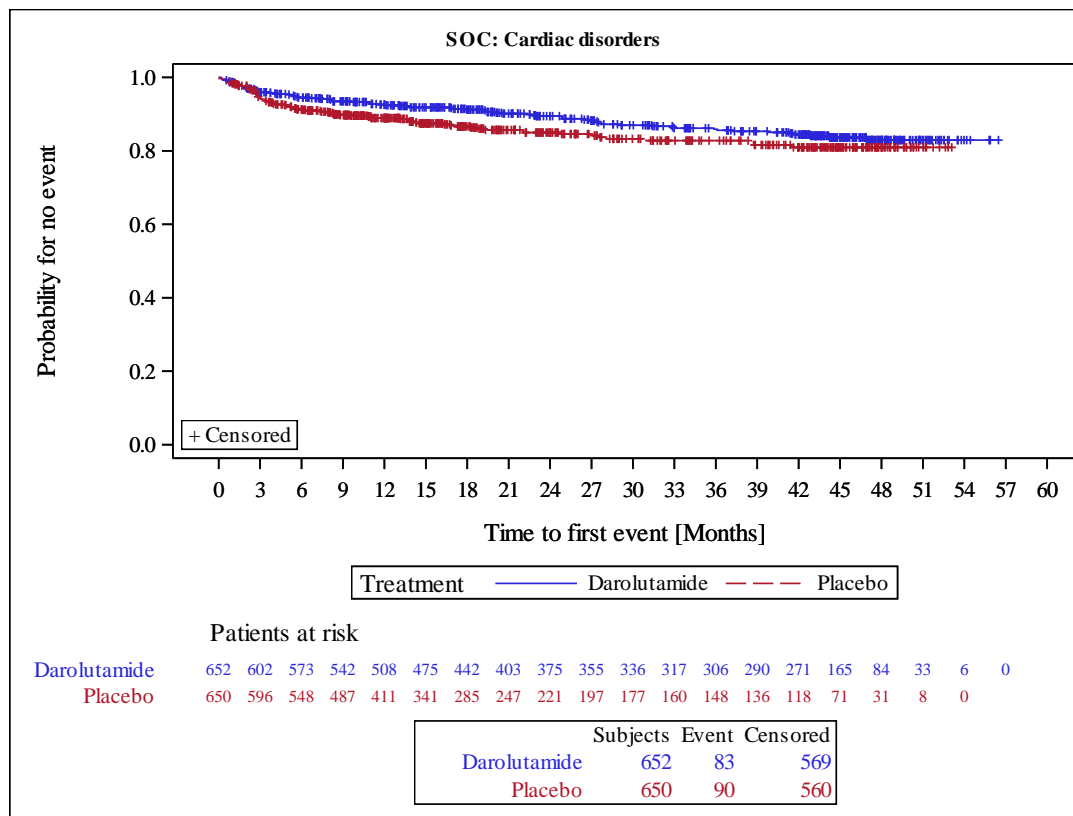


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



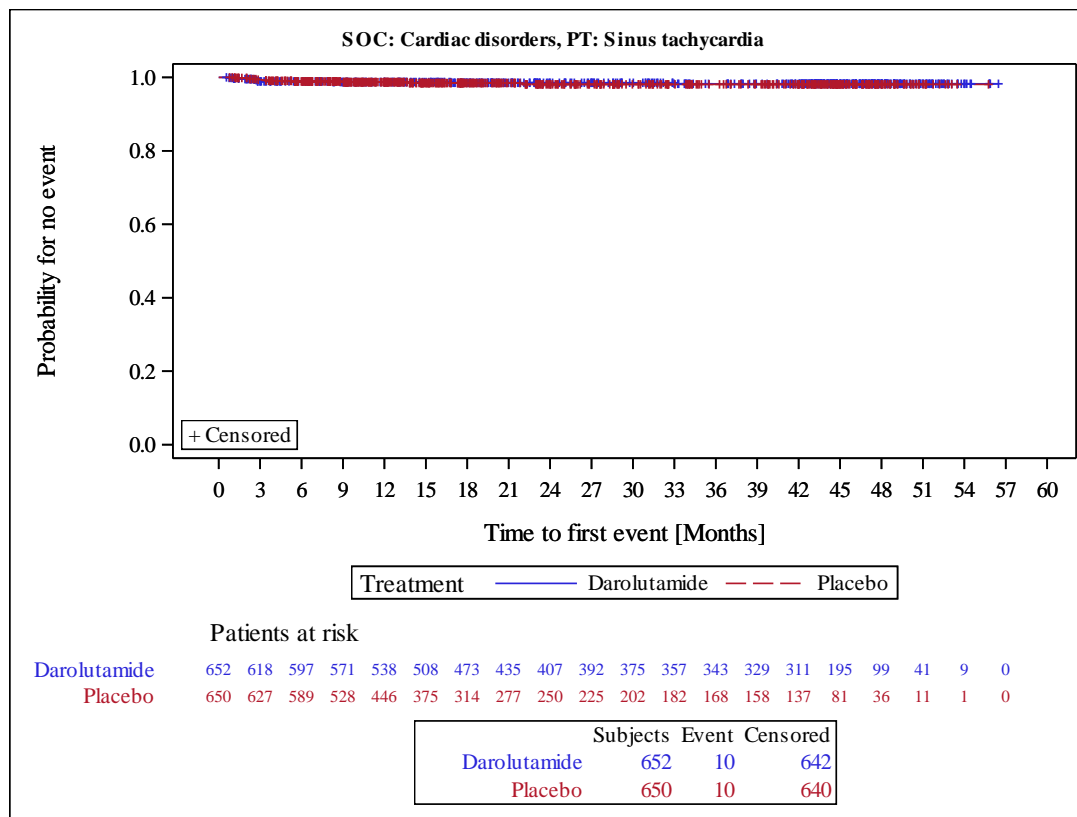
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

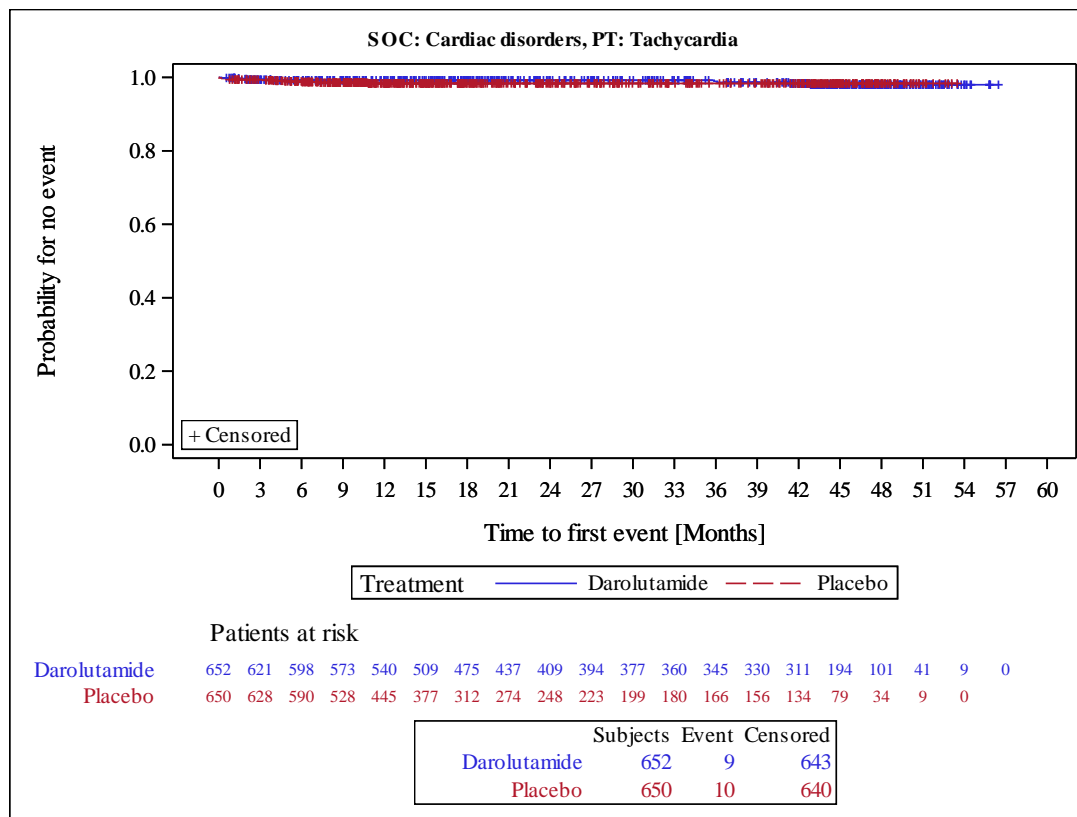


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

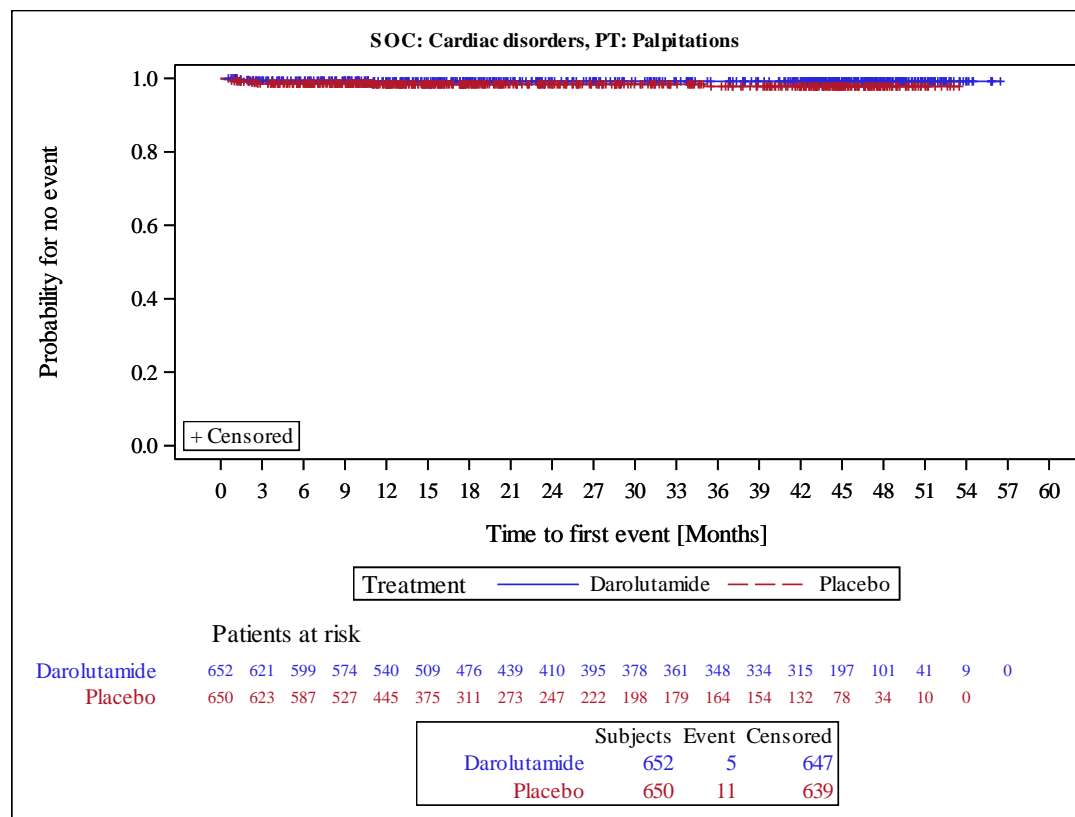


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

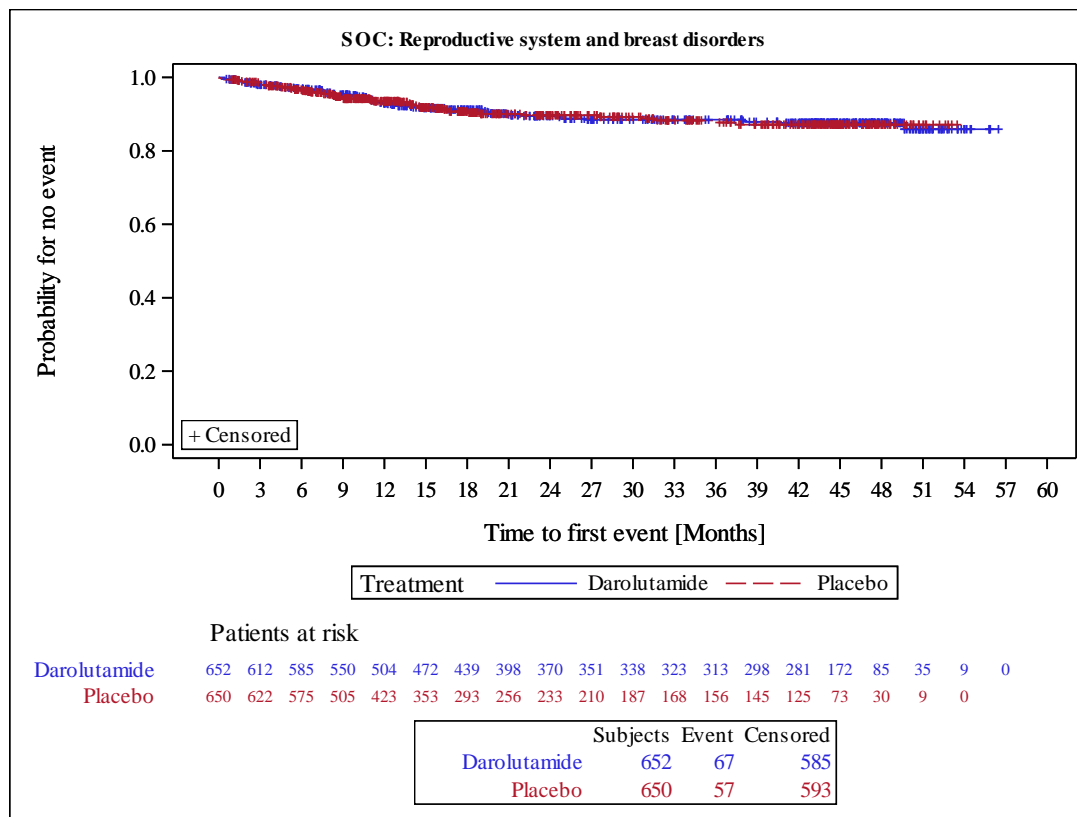


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

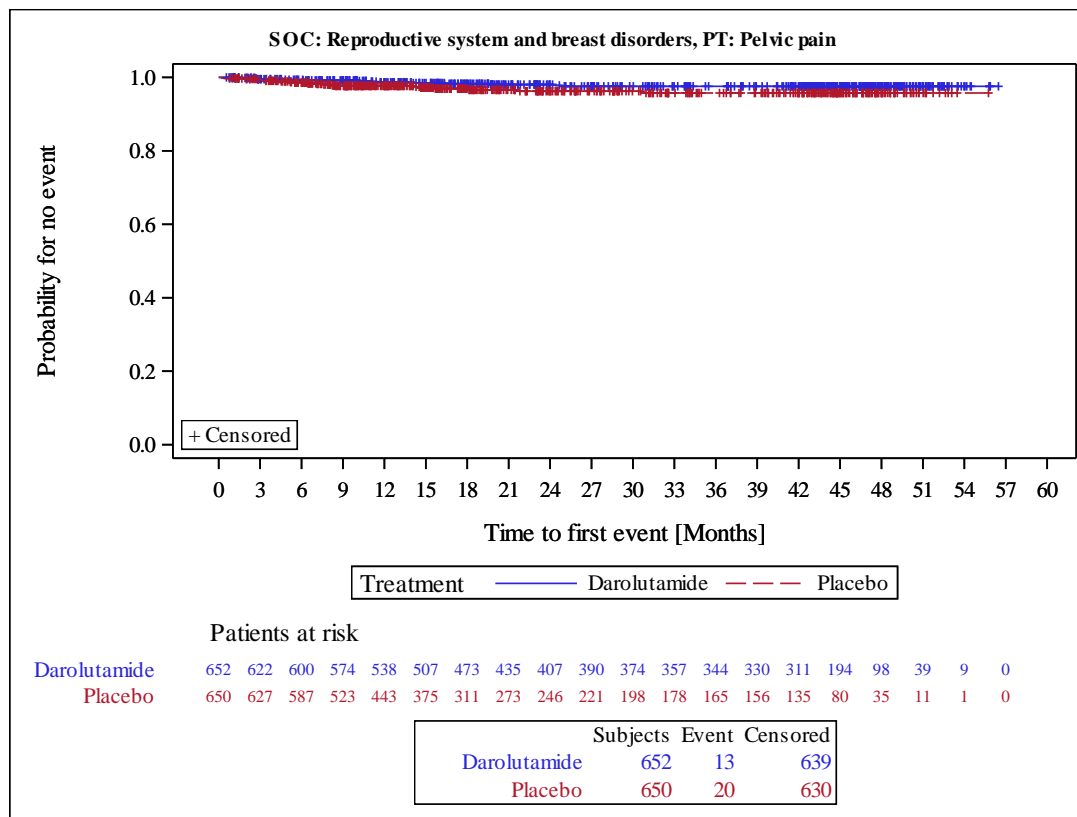


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

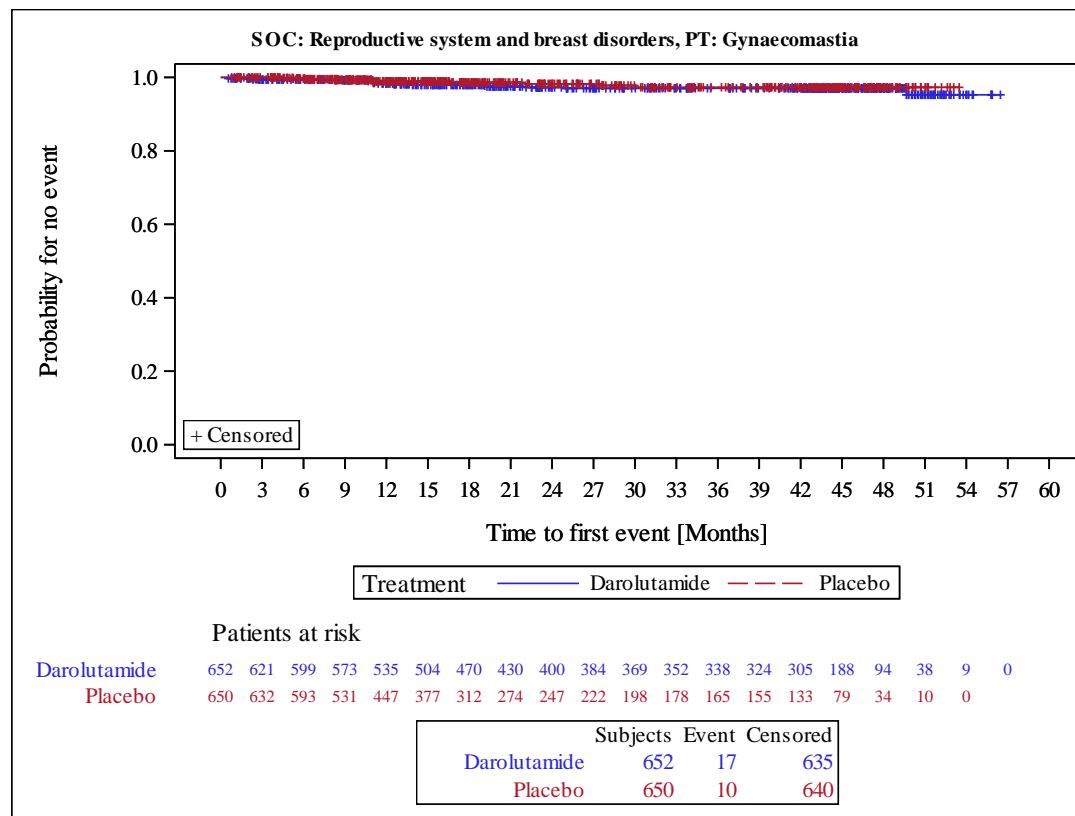


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

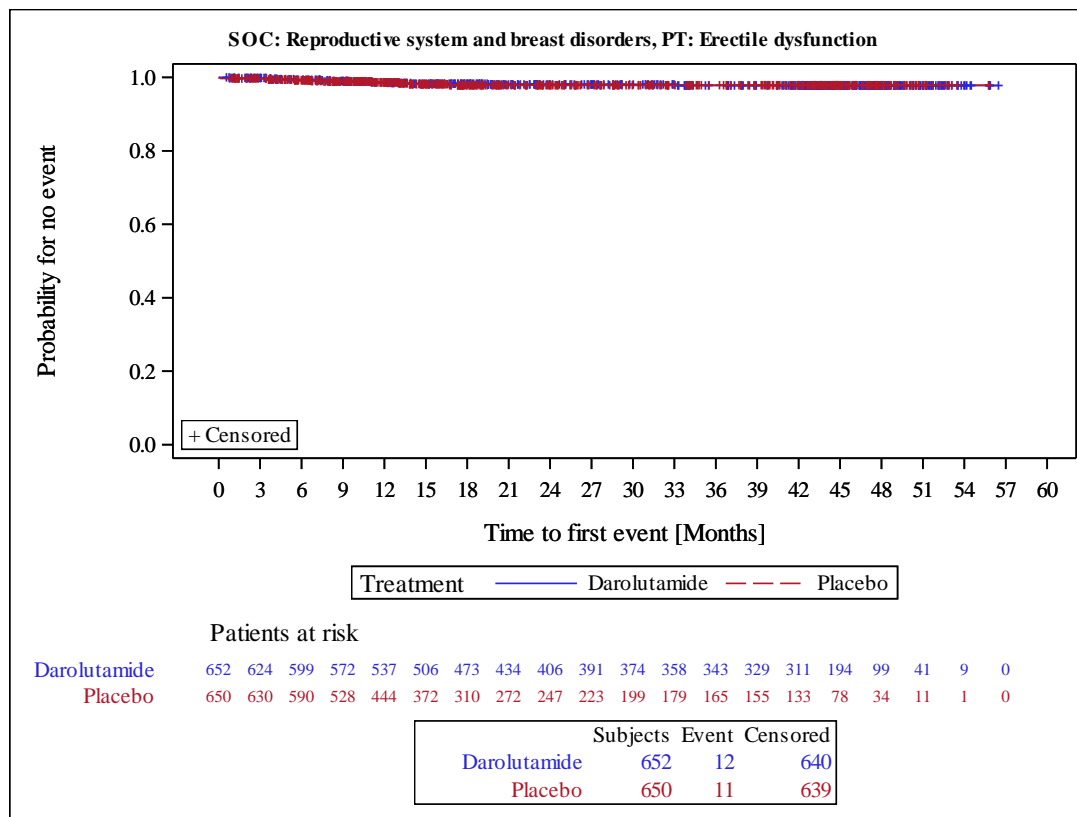


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

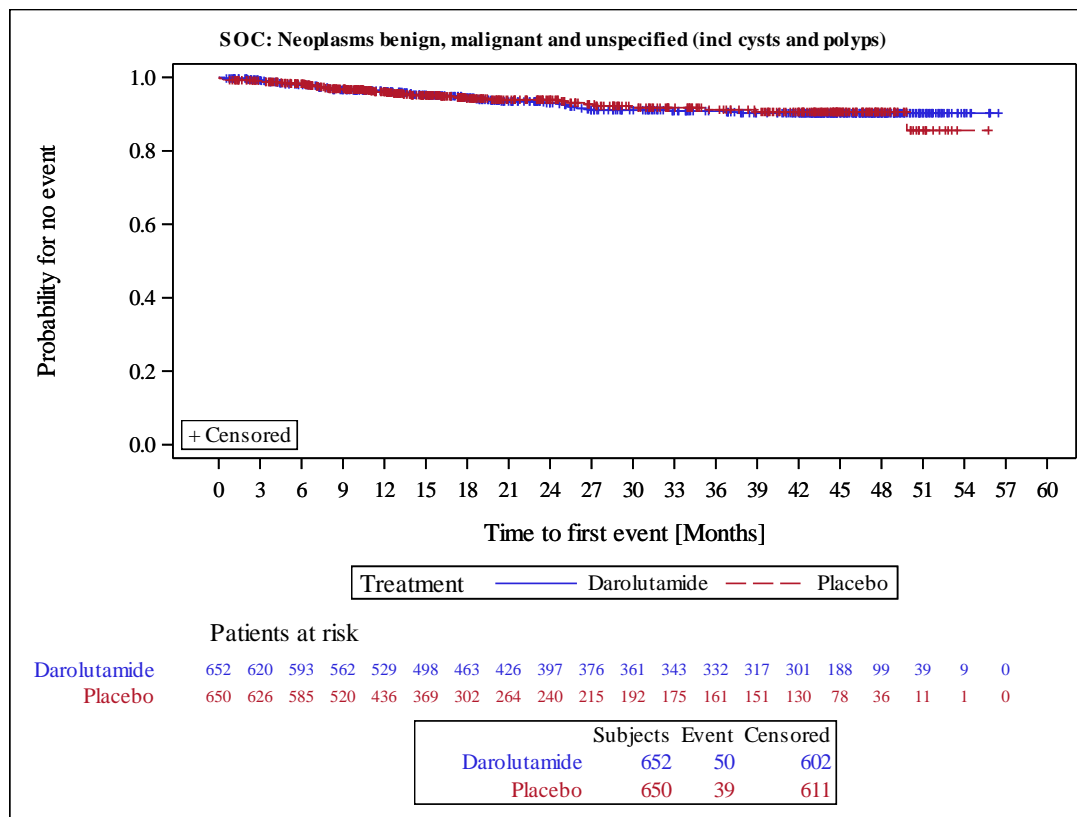


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



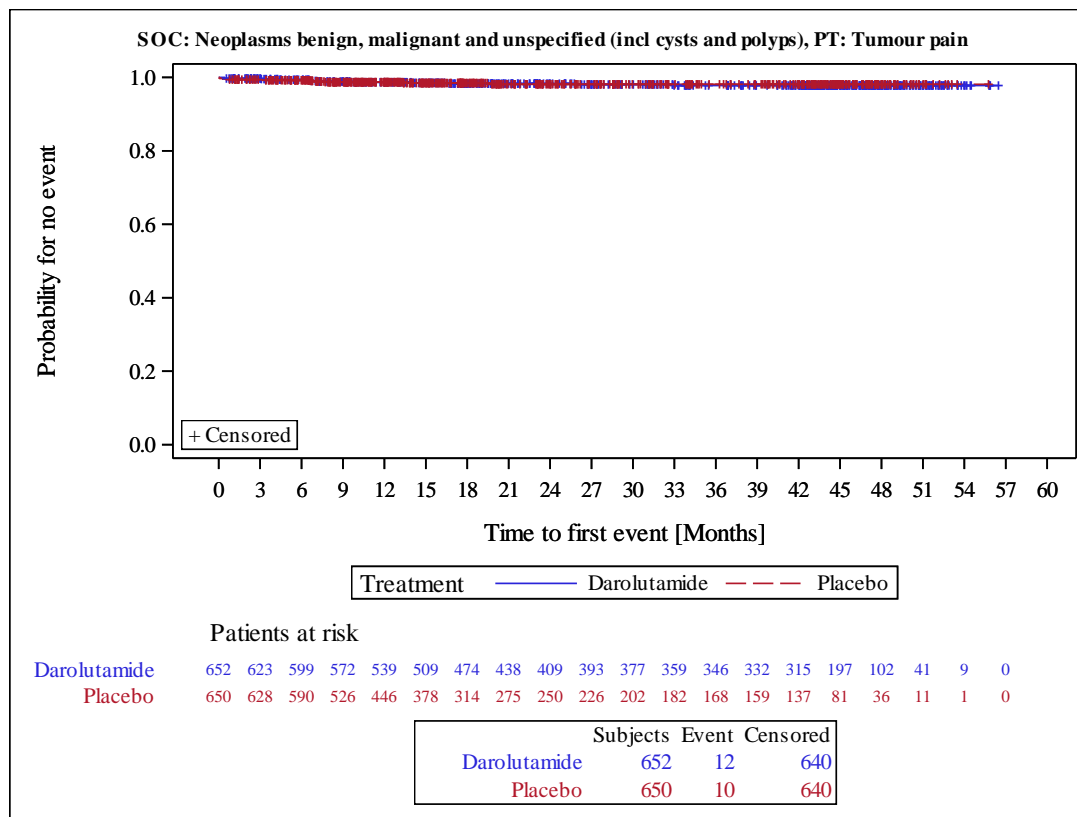
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

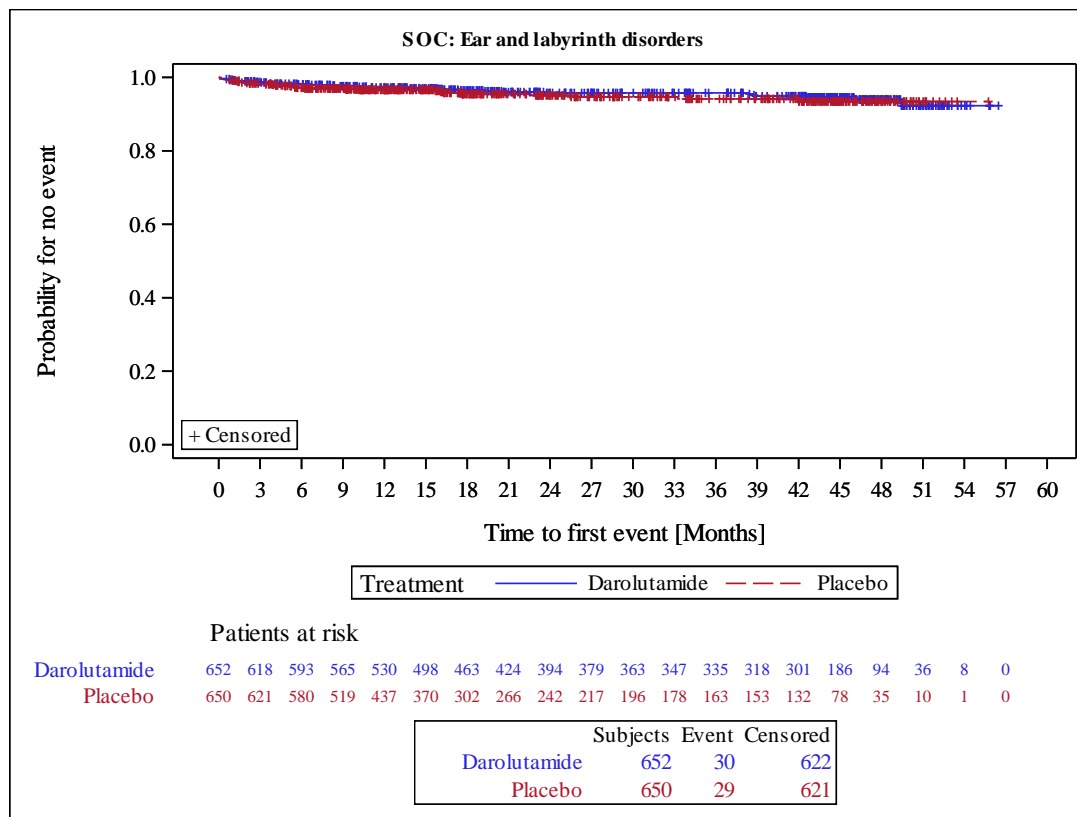


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

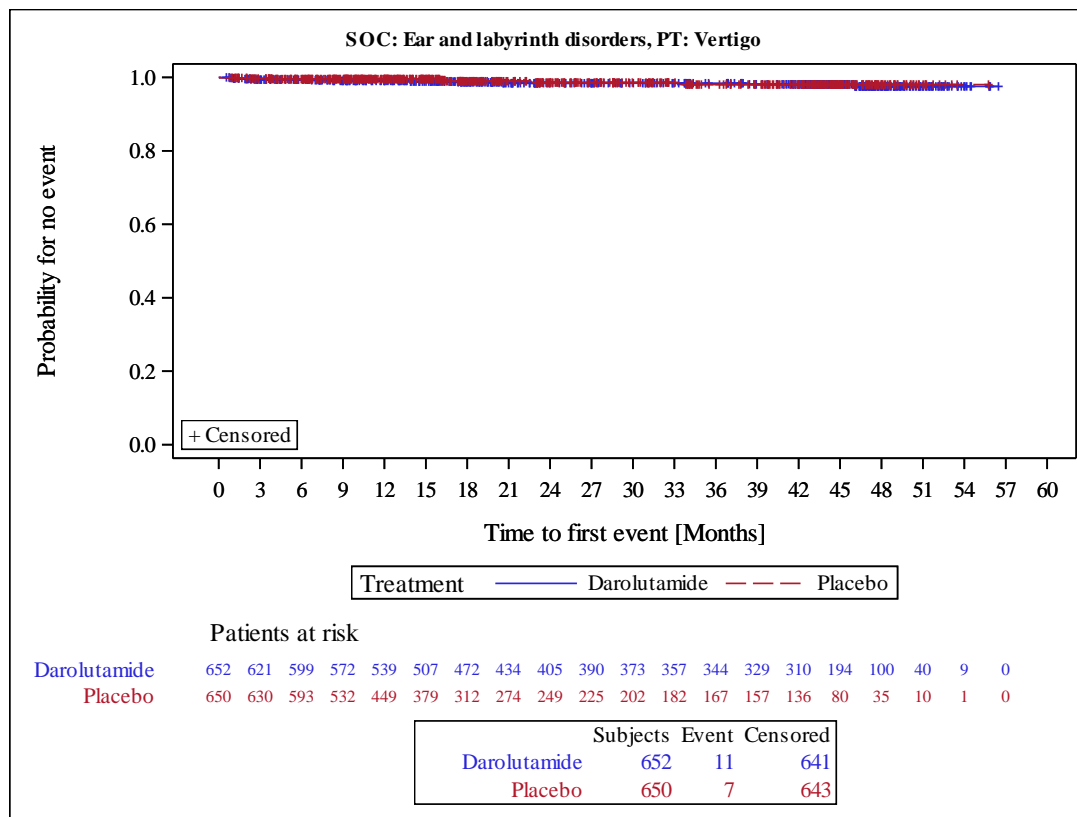


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

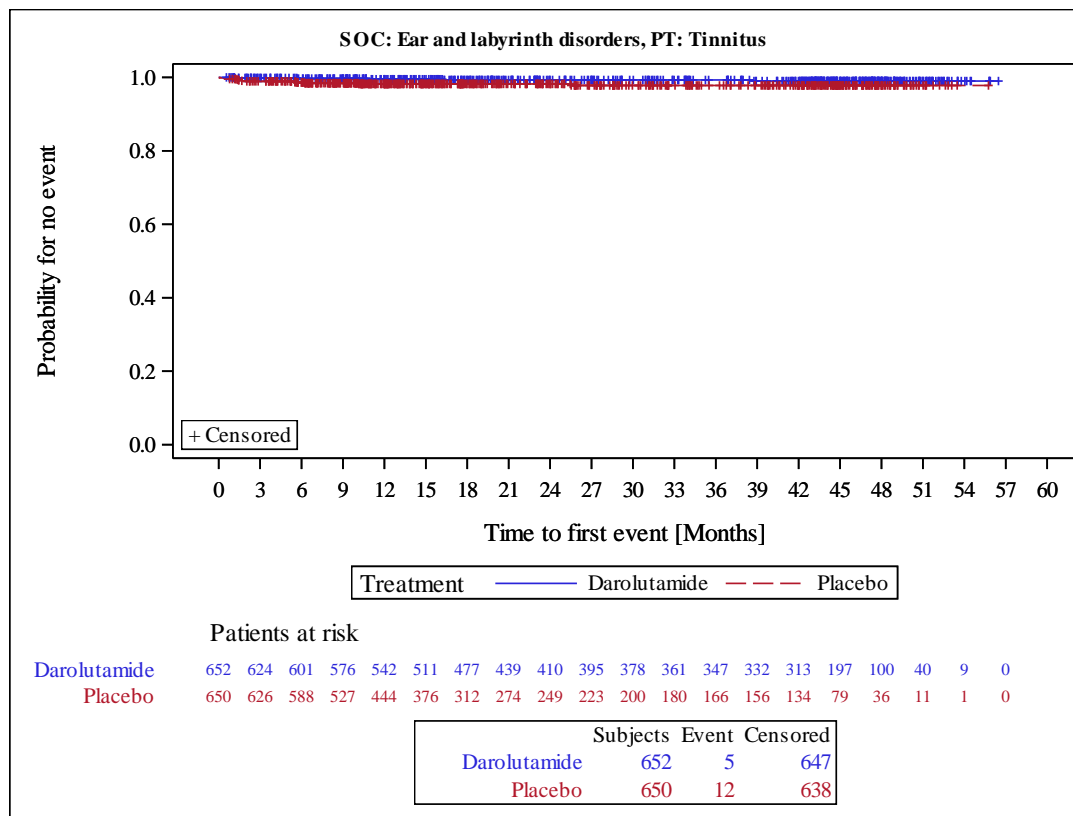


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

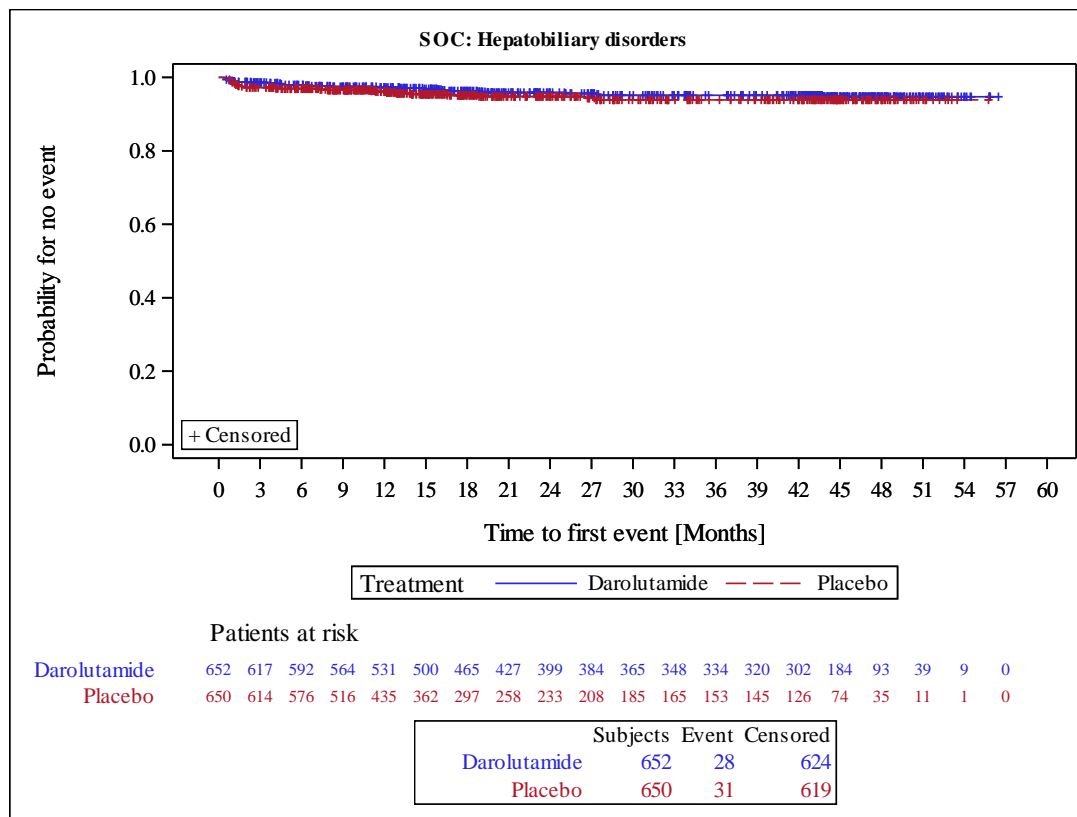


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

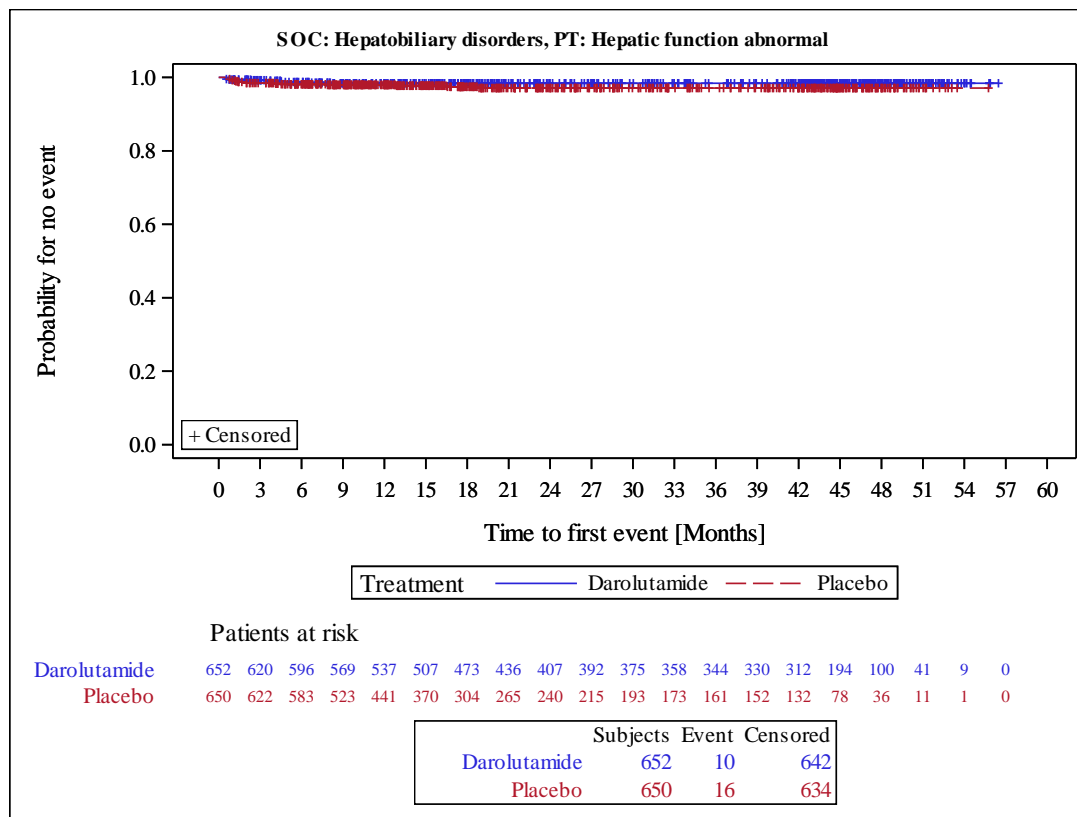


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

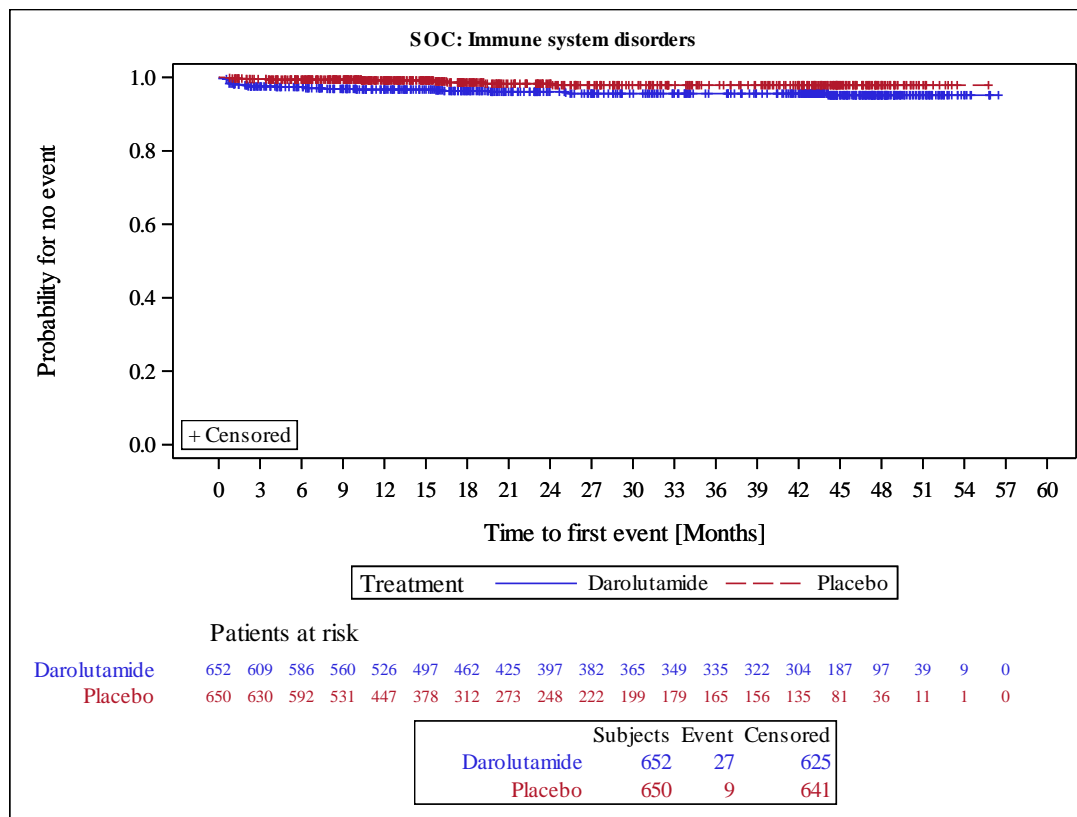


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

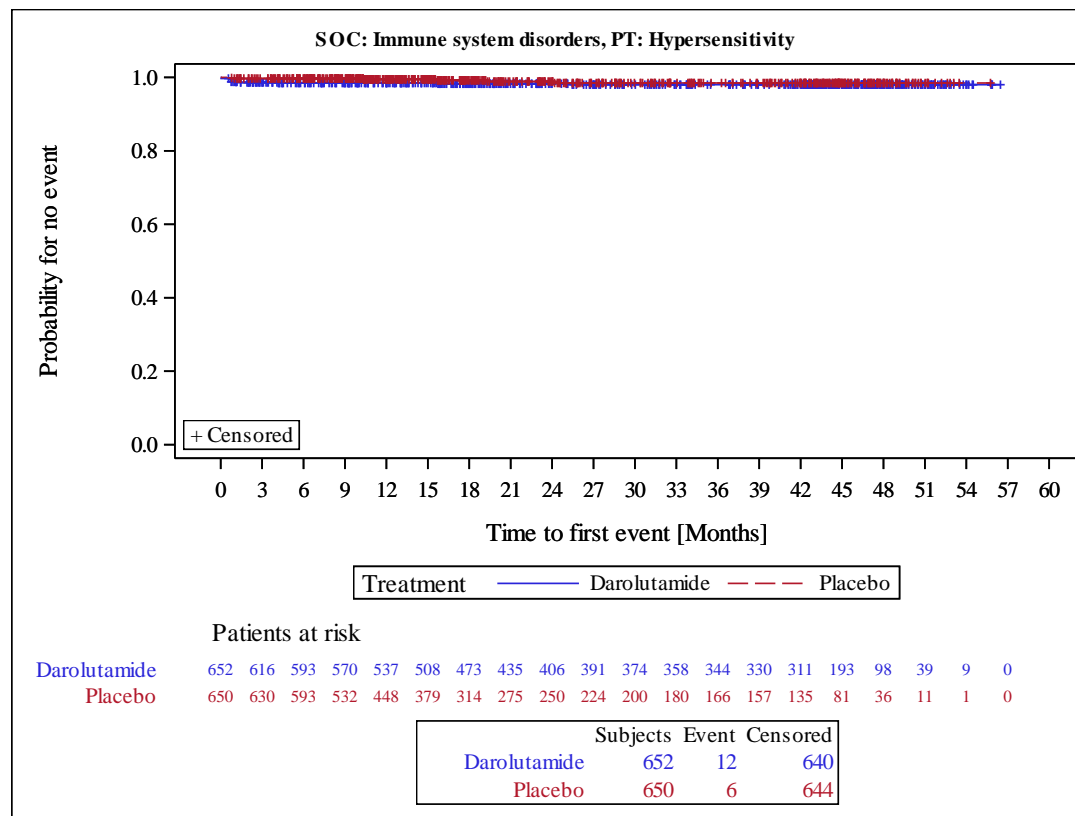


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



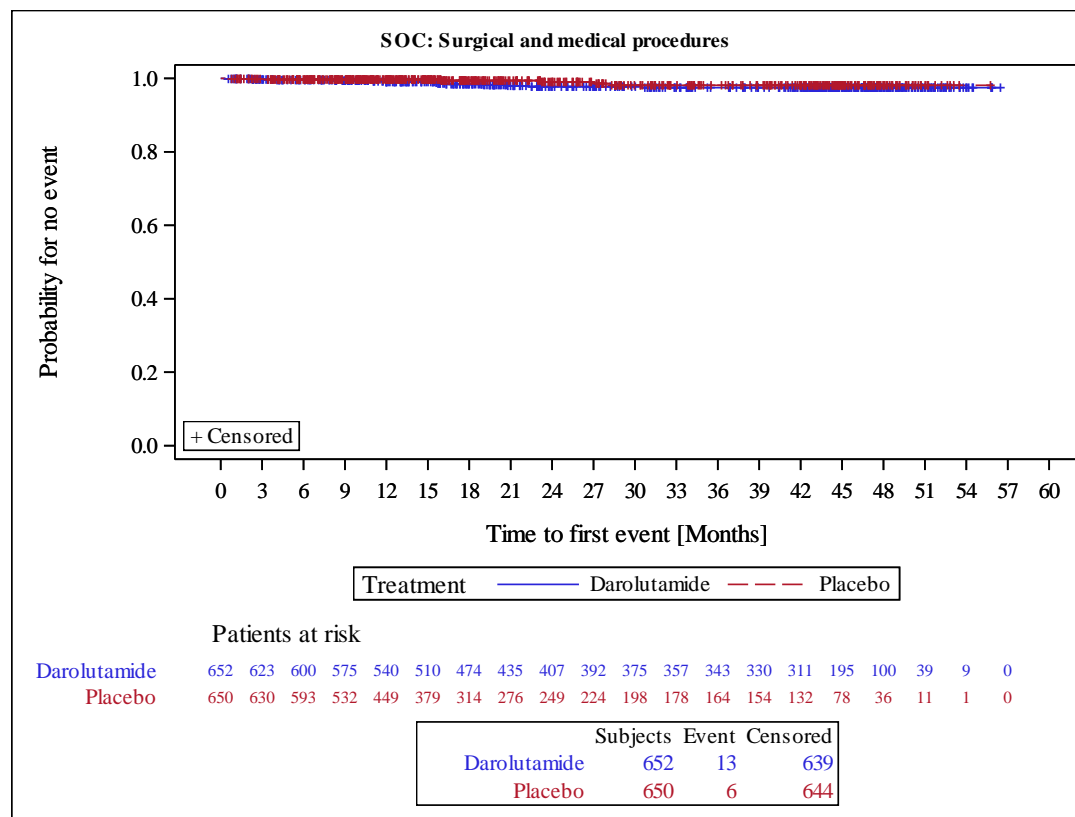
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	63 ( 9.7)	59 ( 9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	589 ( 90.3)	591 ( 90.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (52.8, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.716, 1.460	
	p-value	0.9029	
	Odds Ratio	1.071	
	95% CI	0.738, 1.556	
	p-value	0.7170	
Relative Risk	1.065		
95% CI	0.759, 1.493		
p-value	0.7170		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.026, 0.038		
p-value	0.7169		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 6.1)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	612 ( 93.9)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.003	
	95% CI	0.645, 1.559	
	p-value	0.9910	
	Odds Ratio	1.024	
	95% CI	0.650, 1.614	
	p-value	0.9188	
	Relative Risk	1.022	
	95% CI	0.667, 1.568	
	p-value	0.9188	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.025, 0.027	
	p-value	0.9188	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.856	
	95% CI	0.396, 1.851	
	p-value	0.6919	
	Odds Ratio	0.852	
	95% CI	0.391, 1.856	
	p-value	0.6864	
	Relative Risk	0.855	
	95% CI	0.398, 1.833	
	p-value	0.6864	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.018, 0.012	
	p-value	0.6861	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	22 ( 3.4)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.775	
95% CI	0.426, 1.409	
p-value	0.4023	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.546, 1.819	
p-value	0.9917	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.558, 1.782	
p-value	0.9917	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.020, 0.020	
p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	22 ( 3.4)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.879	
95% CI	0.485, 1.595	
p-value	0.6727	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.546, 1.819	
p-value	0.9917	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.558, 1.782	
p-value	0.9917	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.020, 0.020	
p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	30 ( 4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	620 ( 95.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.660	
	95% CI	0.382, 1.140	
	p-value	0.1338	
	Odds Ratio	0.756	
	95% CI	0.434, 1.316	
	p-value	0.3220	
	Relative Risk	0.764	
95% CI	0.449, 1.301		
p-value	0.3223		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.032, 0.011		
p-value	0.3206		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.562	
95% CI	0.245, 1.288	
p-value	0.1673	
Odds Ratio	0.593	
95% CI	0.257, 1.364	
p-value	0.2185	
Relative Risk	0.598	
95% CI	0.264, 1.357	
p-value	0.2189	
Risk Difference	-0.009	
95% CI	-0.024, 0.005	
p-value	0.2135	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	75 ( 11.5)	61 ( 9.4)
	Number of censored subjects, n (%)	577 ( 88.5)	589 ( 90.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.088	
	95% CI	0.774, 1.528	
	p-value	0.6267	
	Odds Ratio	1.255	
	95% CI	0.878, 1.793	
	p-value	0.2121	
	Relative Risk	1.226	
95% CI	0.890, 1.688		
p-value	0.2125		
Risk Difference	0.021		
95% CI	-0.012, 0.054		
p-value	0.2111		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.693	
	95% CI	0.360, 1.333	
	p-value	0.2690	
	Odds Ratio	0.754	
	95% CI	0.390, 1.457	
	p-value	0.4004	
	Relative Risk	0.760	
95% CI	0.400, 1.442		
p-value	0.4006		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.026, 0.010		
p-value	0.3990		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 2.9)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	633 ( 97.1)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.098	
	95% CI	0.538, 2.240	
	p-value	0.7977	
	Odds Ratio	1.471	
	95% CI	0.720, 3.003	
	p-value	0.2896	
	Relative Risk	1.457	
95% CI	0.726, 2.926		
p-value	0.2899		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.008, 0.026		
p-value	0.2865		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 4.4)	26 ( 4.0)
Number of censored subjects, n (%)	623 ( 95.6)	624 ( 96.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.101	
95% CI	0.648, 1.870	
p-value	0.7209	
Odds Ratio	1.117	
95% CI	0.650, 1.919	
p-value	0.6880	
Relative Risk	1.112	
95% CI	0.662, 1.867	
p-value	0.6881	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.017, 0.026	
p-value	0.6879	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.808	
	95% CI	0.835, 3.916	
	p-value	0.1276	
	Odds Ratio	1.817	
	95% CI	0.832, 3.967	
	p-value	0.1338	
	Relative Risk	1.794	
95% CI	0.835, 3.858		
p-value	0.1343		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.004, 0.028		
p-value	0.1280		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.566	
95% CI	0.252, 1.270	
p-value	0.1623	
Odds Ratio	0.659	
95% CI	0.294, 1.479	
p-value	0.3122	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.301, 1.468	
p-value	0.3125	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.023, 0.007	
p-value	0.3089	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 5.1)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	619 ( 94.9)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.861	
	95% CI	0.520, 1.425	
	p-value	0.5606	
	Odds Ratio	1.142	
	95% CI	0.685, 1.903	
	p-value	0.6116	
	Relative Risk	1.134	
95% CI	0.697, 1.846		
p-value	0.6116		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.017, 0.029		
p-value	0.6113		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.302	
	95% CI	0.689, 2.462	
	p-value	0.4148	
	Odds Ratio	1.829	
	95% CI	0.964, 3.471	
	p-value	0.0648	
	Relative Risk	1.794	
95% CI	0.964, 3.342		
p-value	0.0653		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.001, 0.037		
p-value	0.0607		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	26 ( 4.0)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	624 ( 96.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.692	
	95% CI	0.395, 1.213	
	p-value	0.1963	
	Odds Ratio	0.917	
	95% CI	0.521, 1.615	
	p-value	0.7646	
	Relative Risk	0.920	
95% CI	0.534, 1.586		
p-value	0.7646		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.024, 0.018		
p-value	0.7646		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.799	
	95% CI	0.478, 1.338	
	p-value	0.3935	
	Odds Ratio	1.033	
	95% CI	0.613, 1.741	
	p-value	0.9036	
	Relative Risk	1.031	
95% CI	0.626, 1.698		
p-value	0.9036		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.021, 0.024		
p-value	0.9036		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	24 ( 3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	626 ( 96.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.839	
	95% CI	0.474, 1.484	
	p-value	0.5455	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.560, 1.774	
	p-value	0.9913	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.572, 1.737		
p-value	0.9913		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.021, 0.020		
p-value	0.9913		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
Study population  
Table 3.3.2.1  
Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

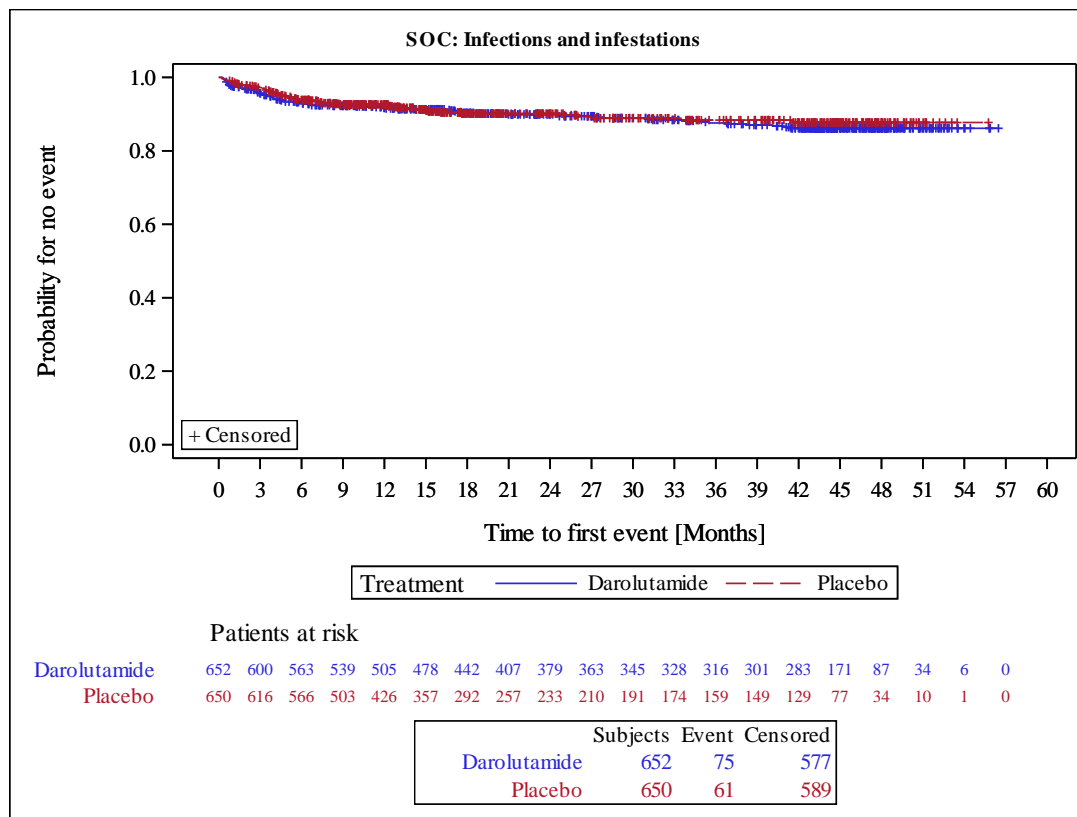
-----  
!!! There are no Observations for this Report !!!  
-----

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
Adverse events with missing grade are included in analysis.  
Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

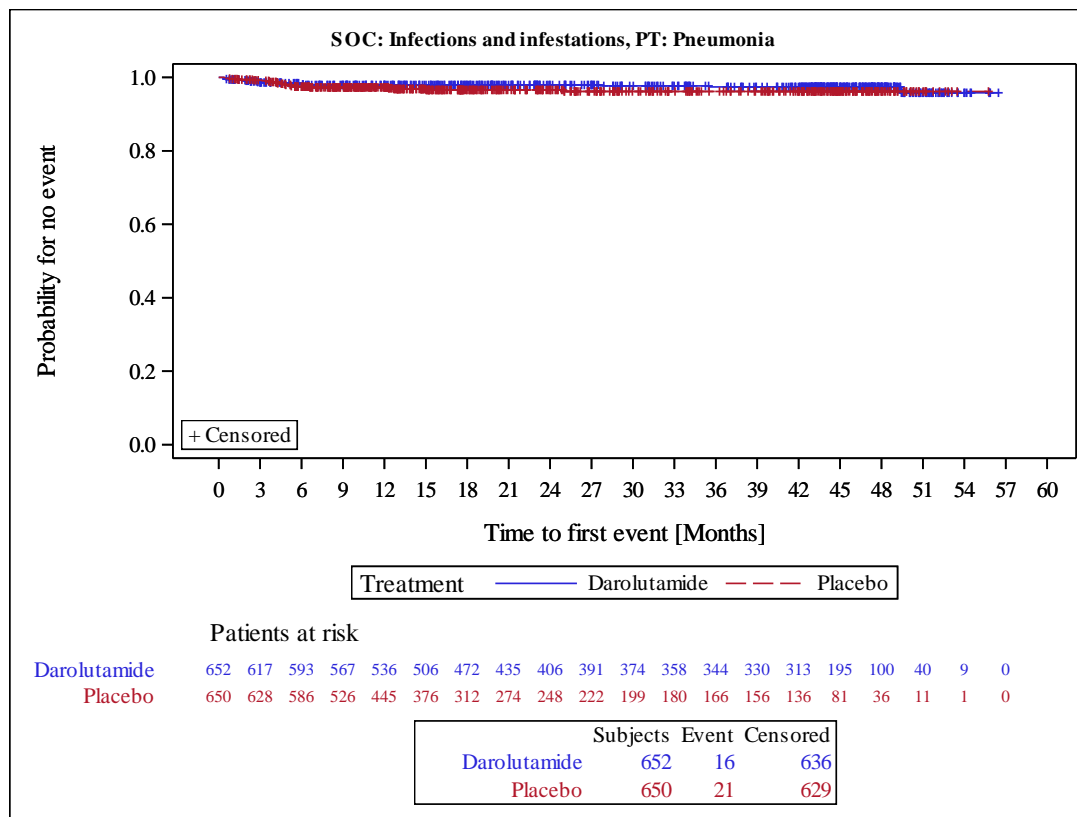


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

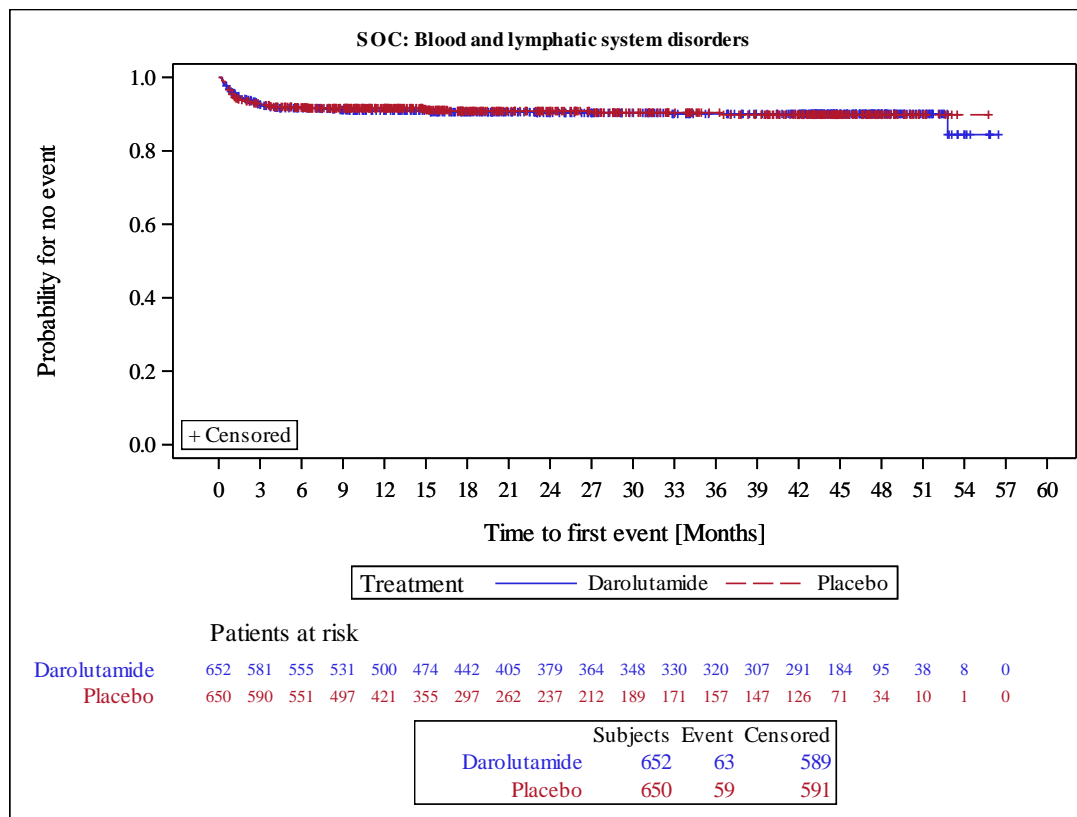


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

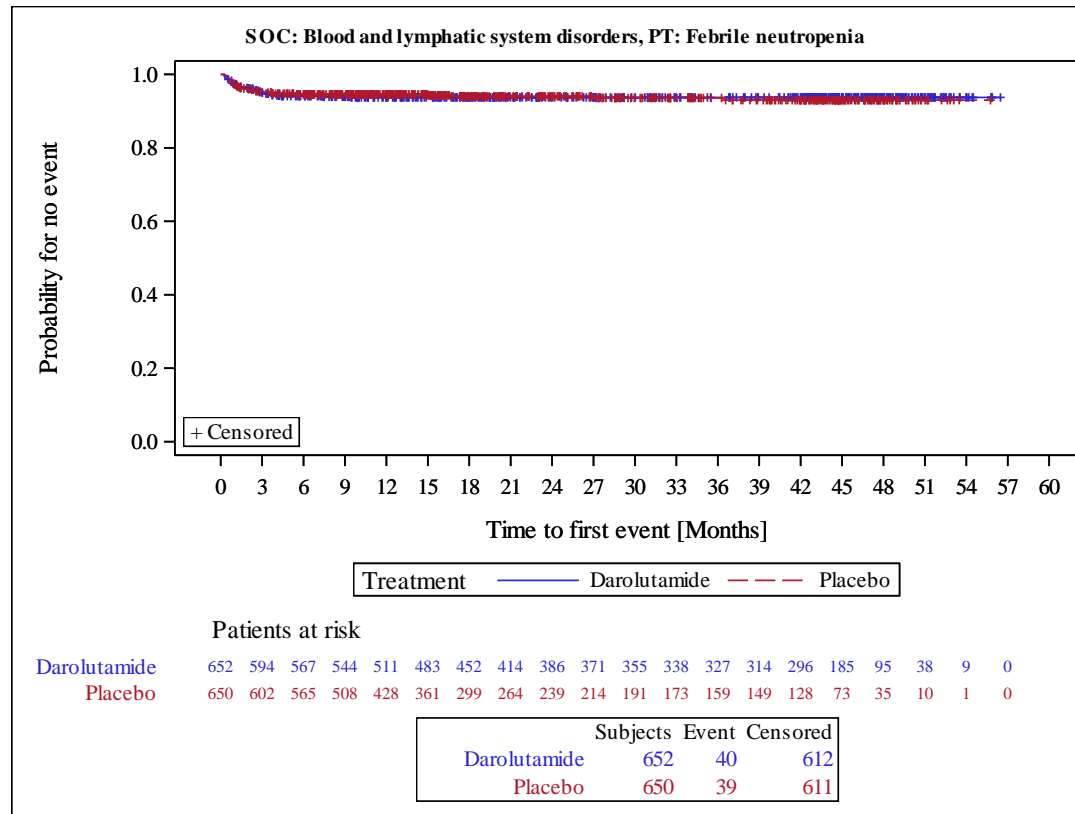


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



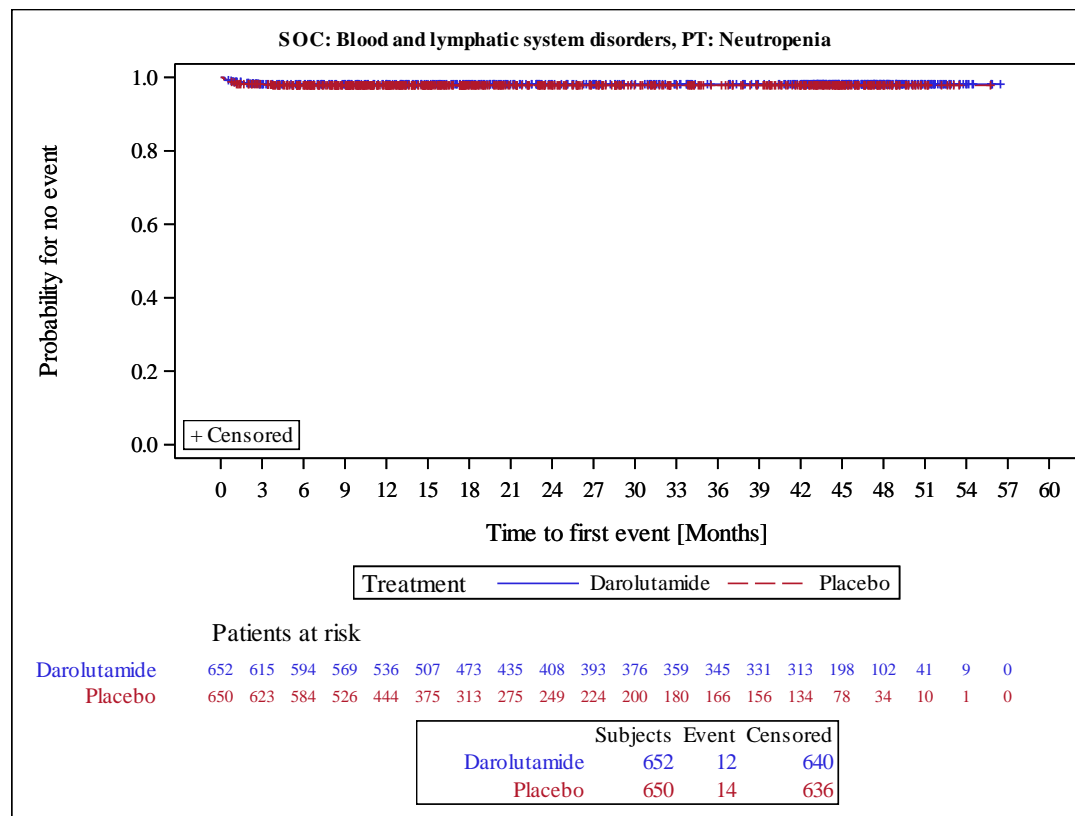
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

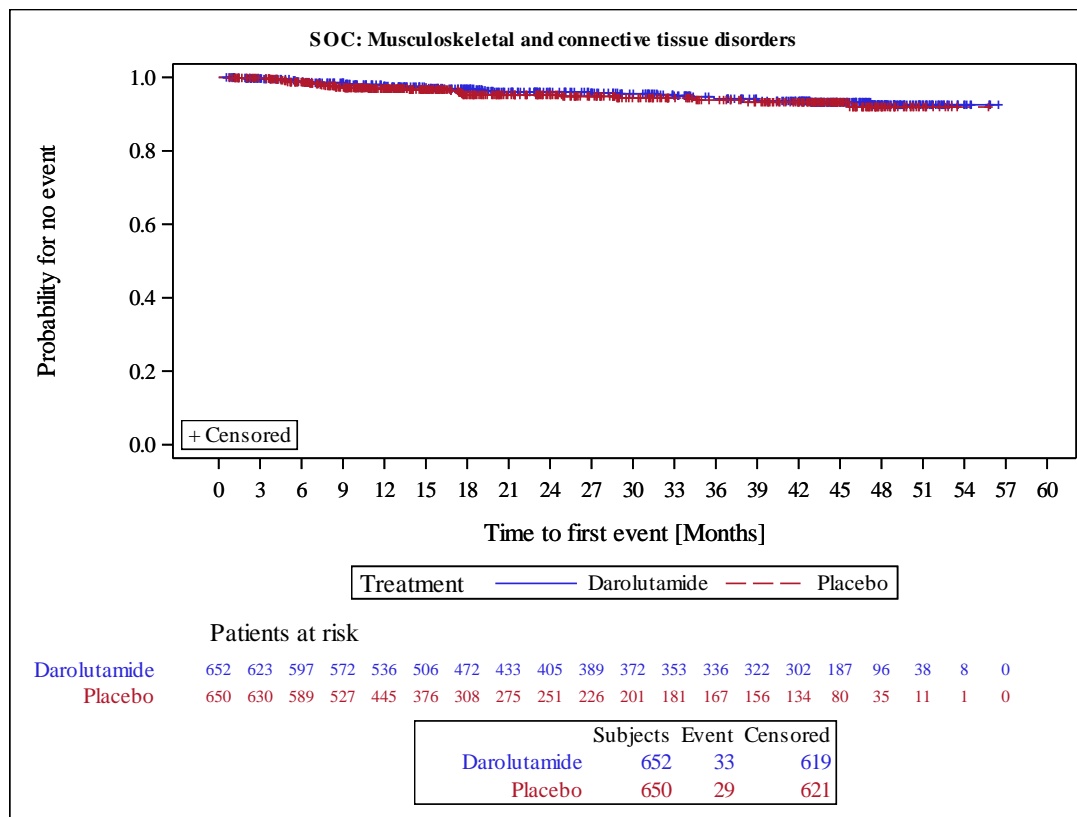


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

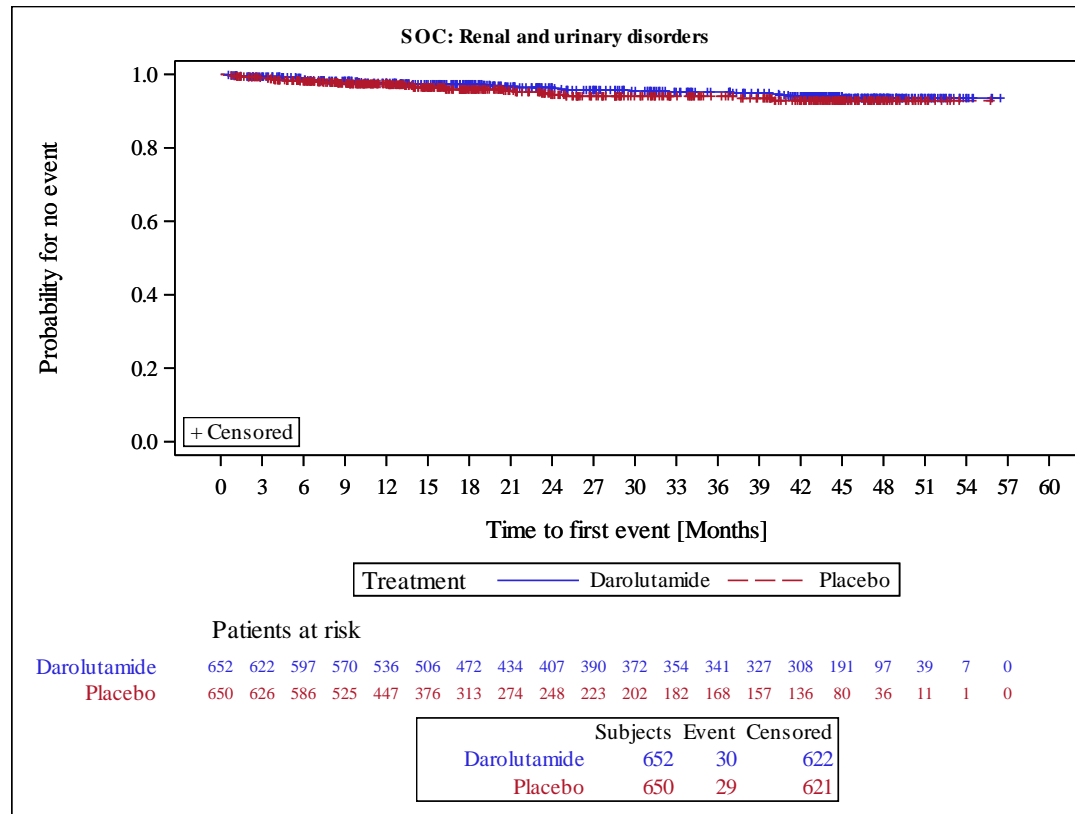


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

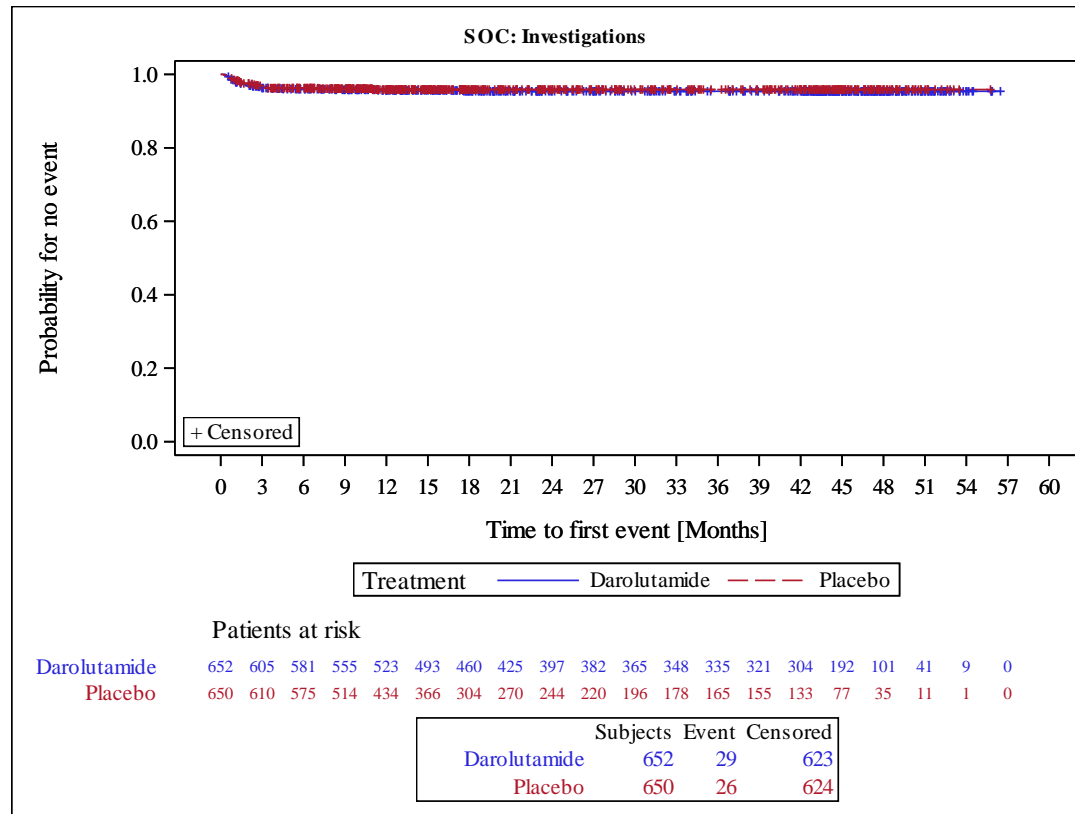


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

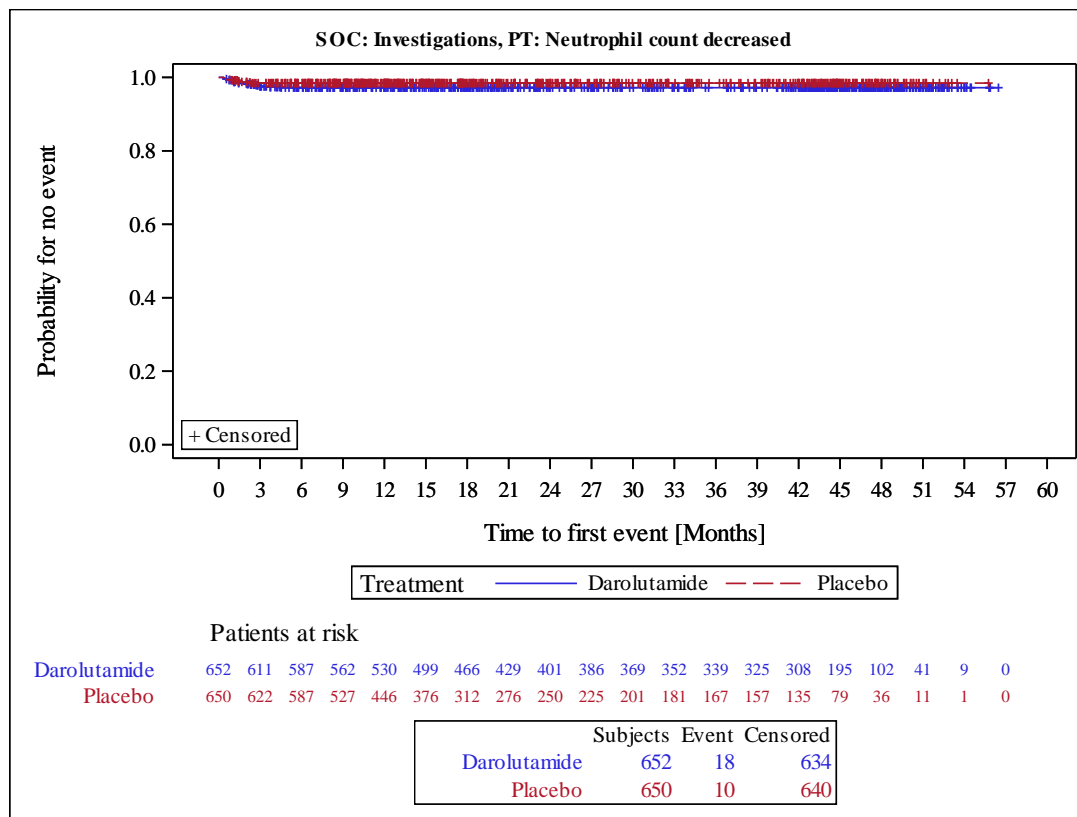


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

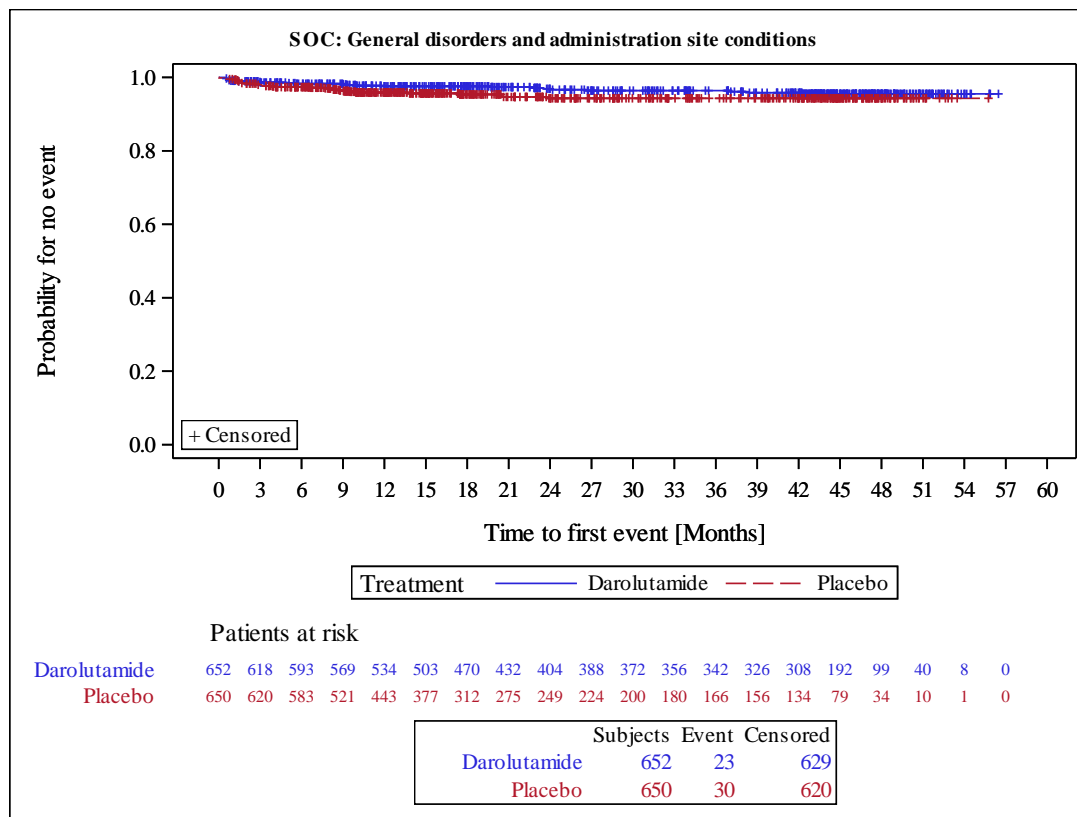


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

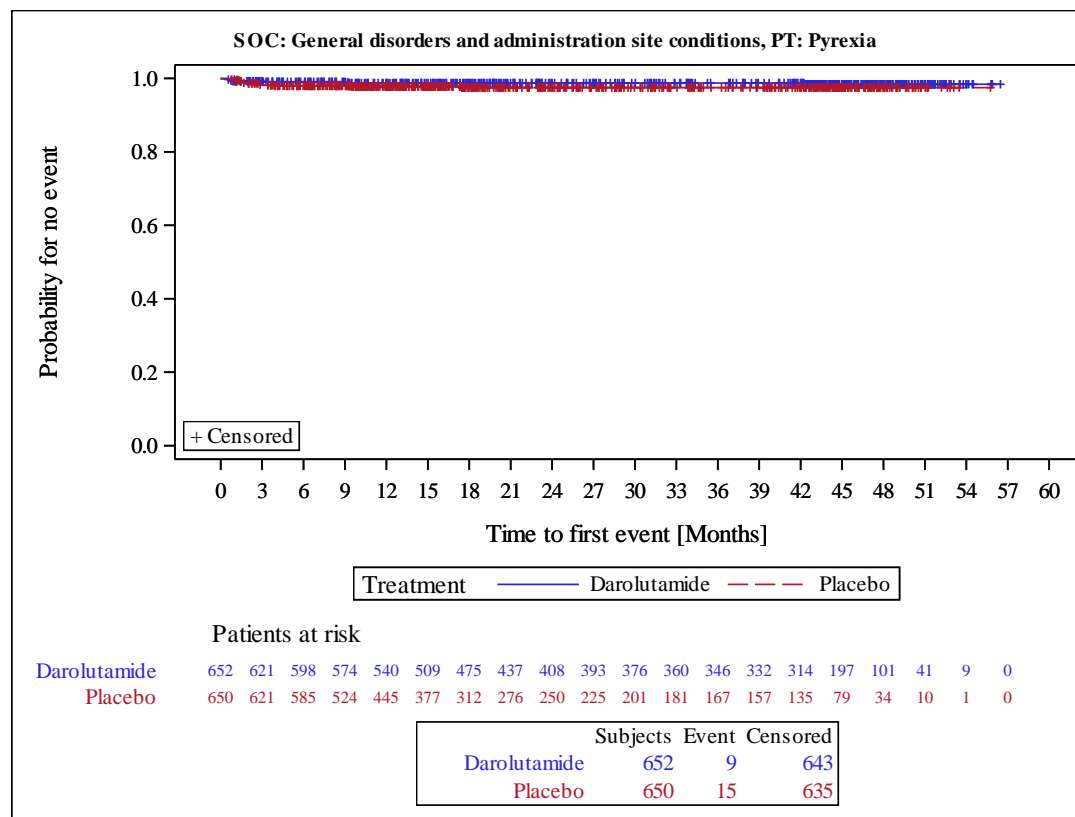


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

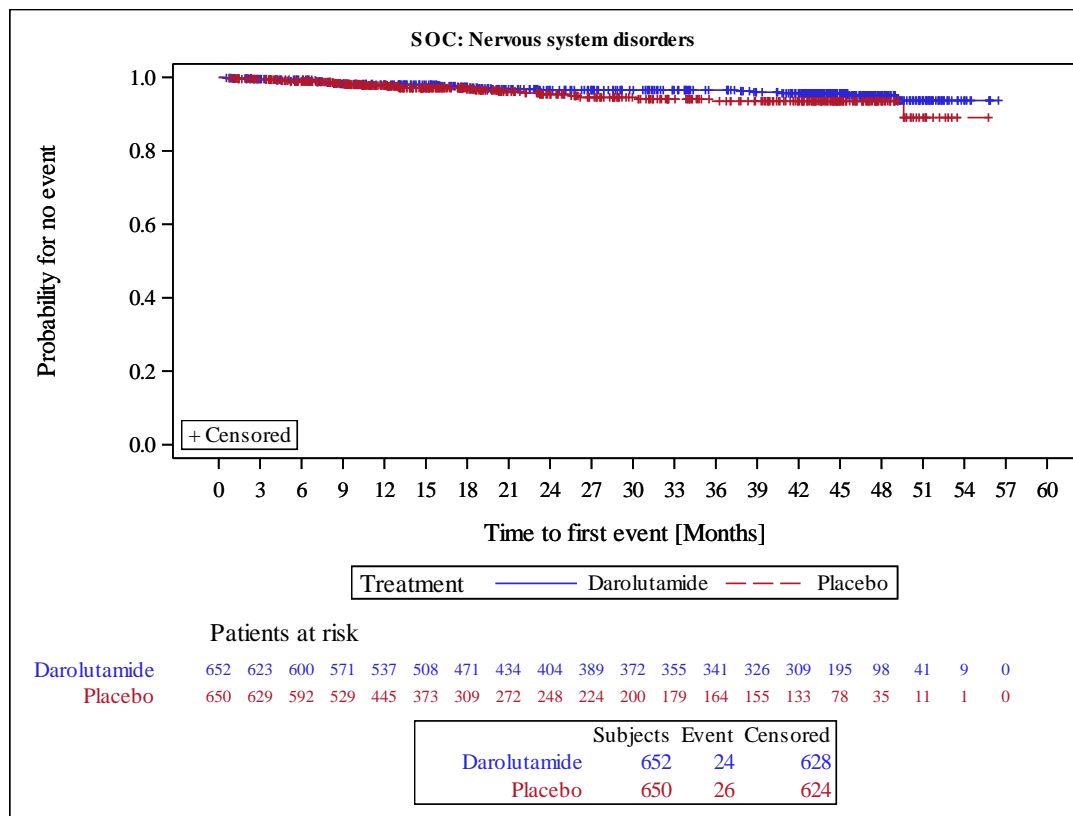


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



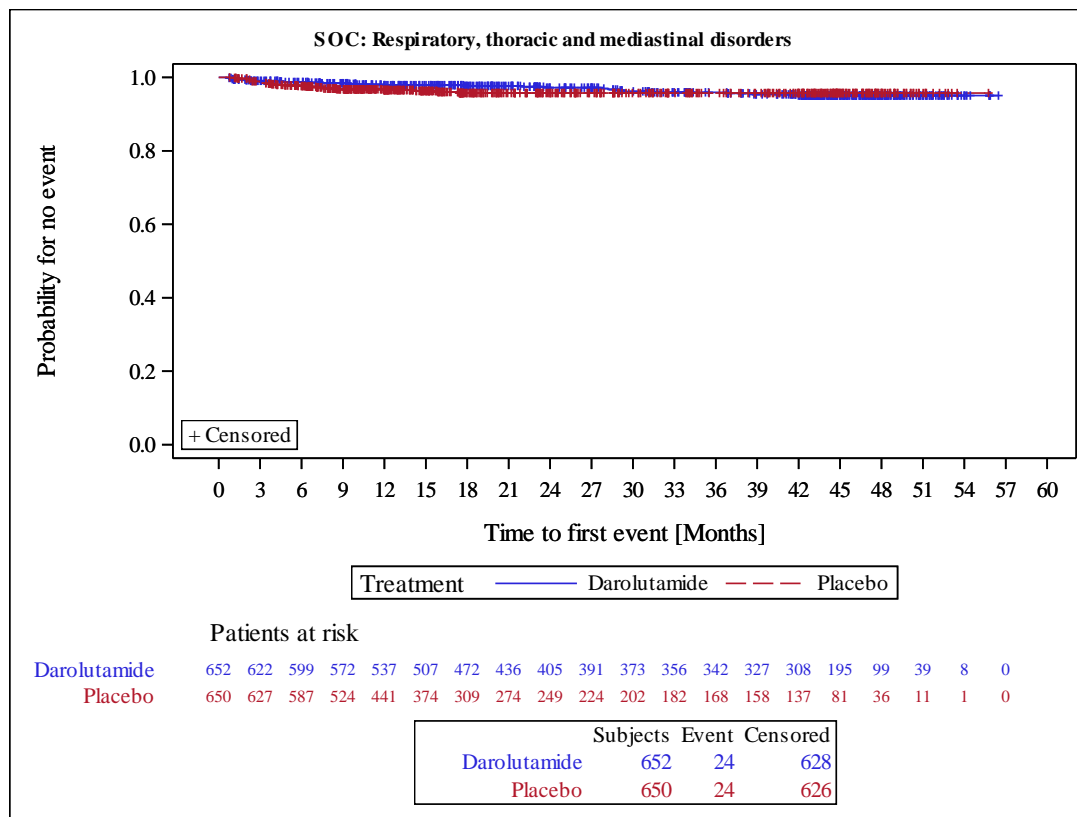
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

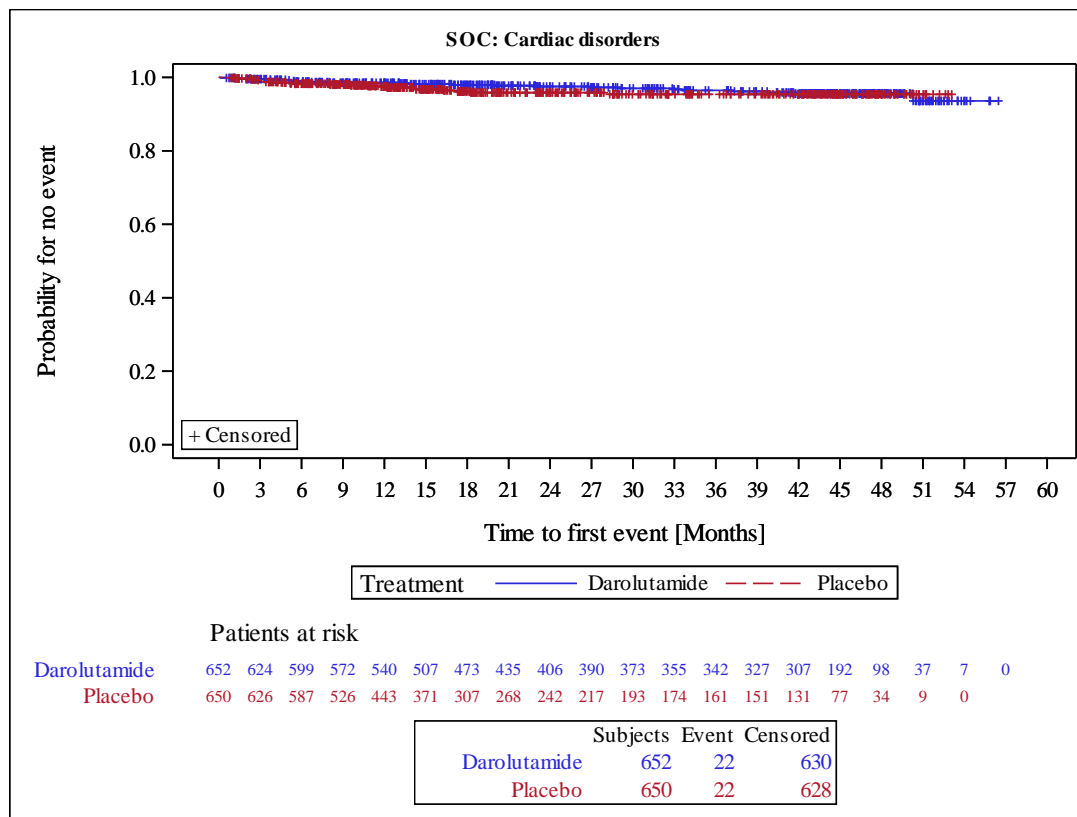


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

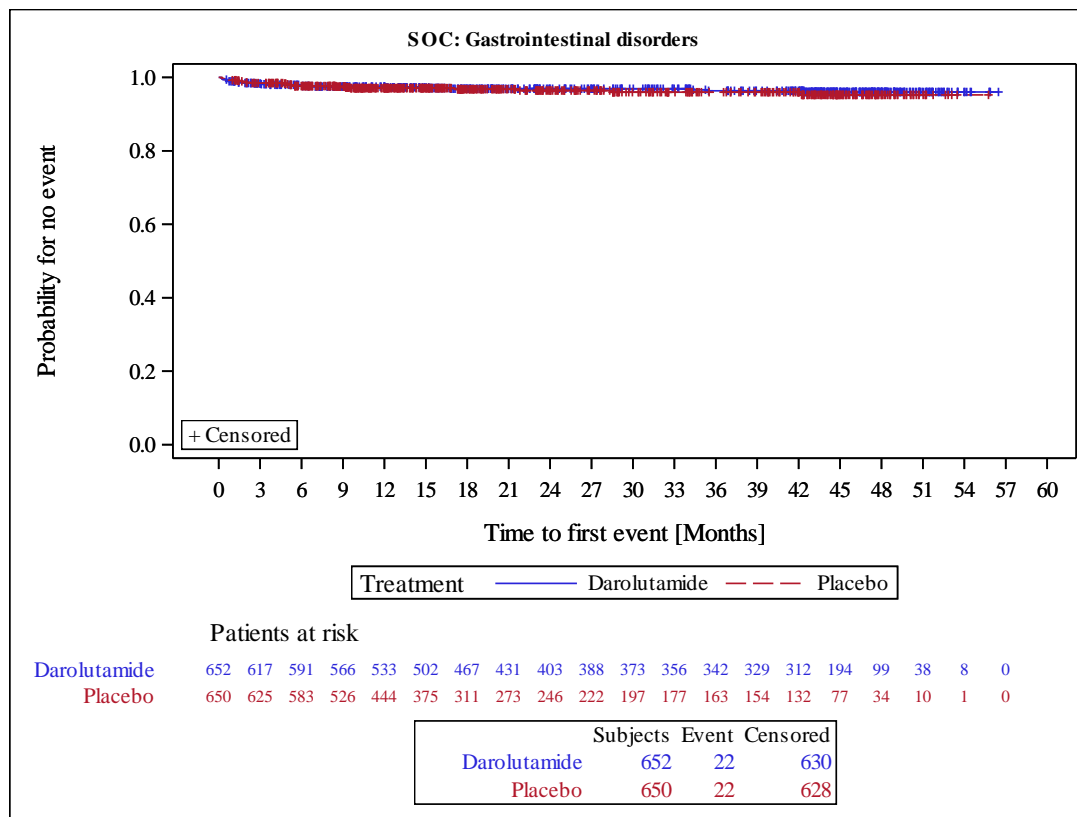


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

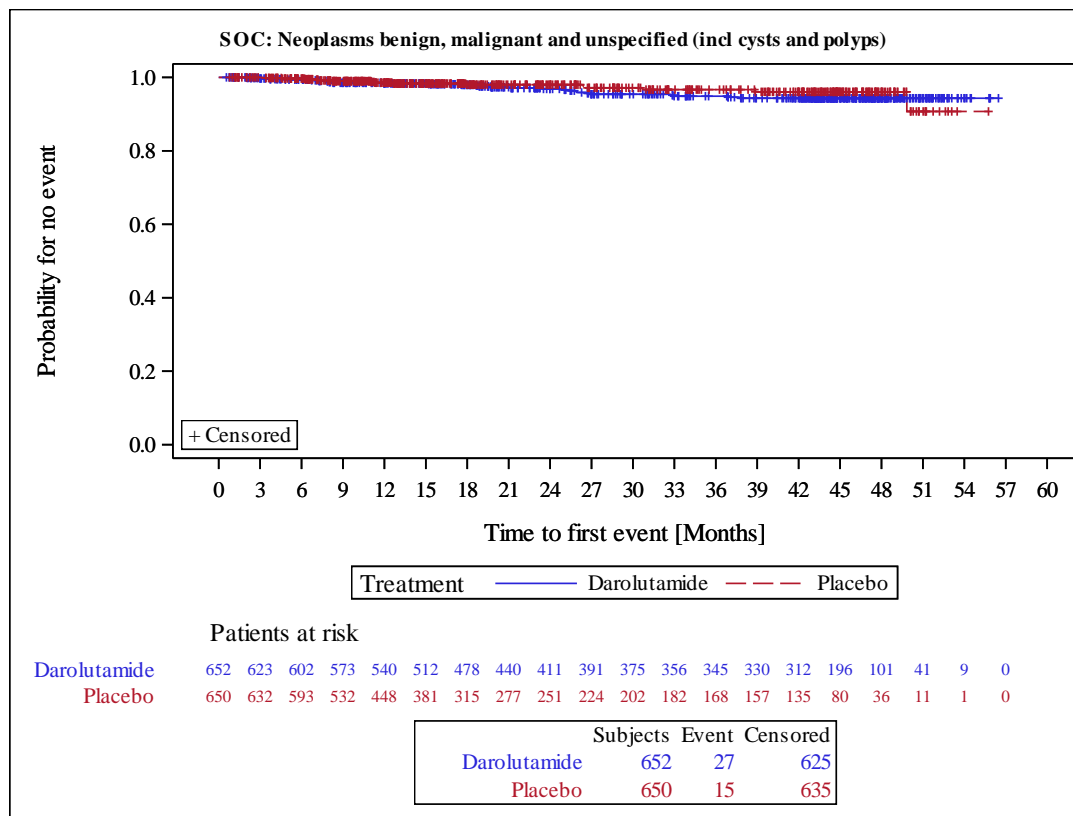


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

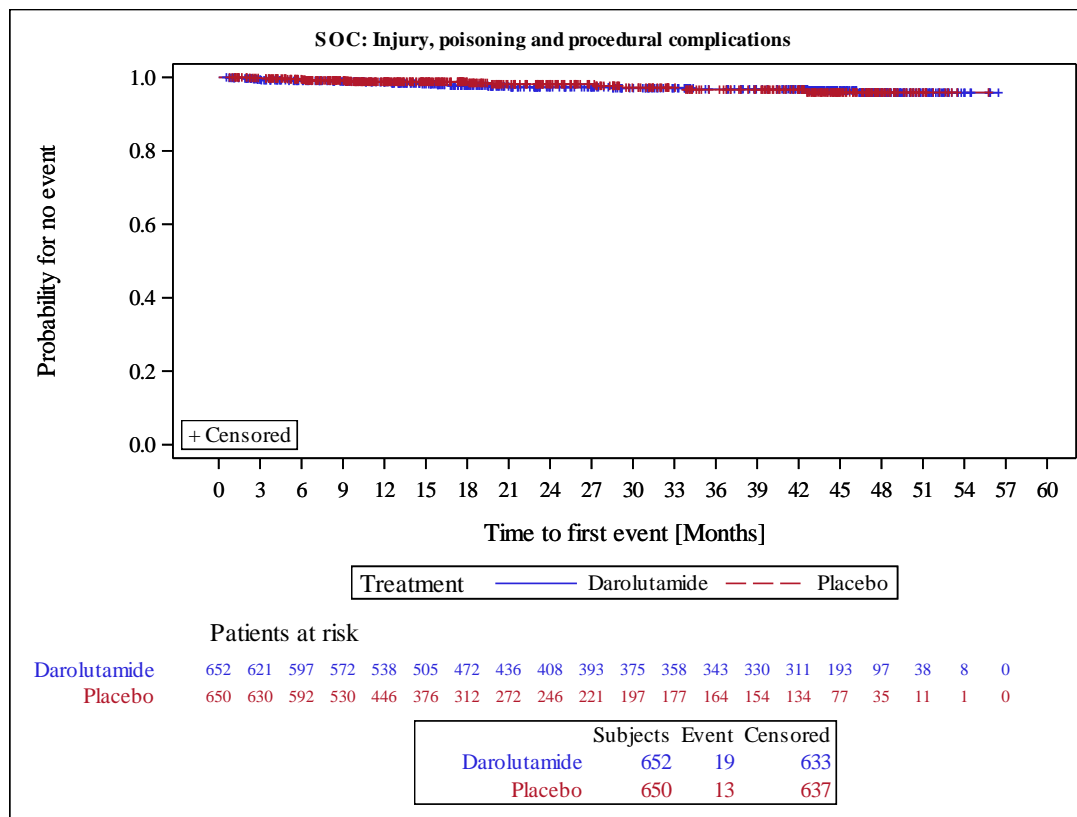


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

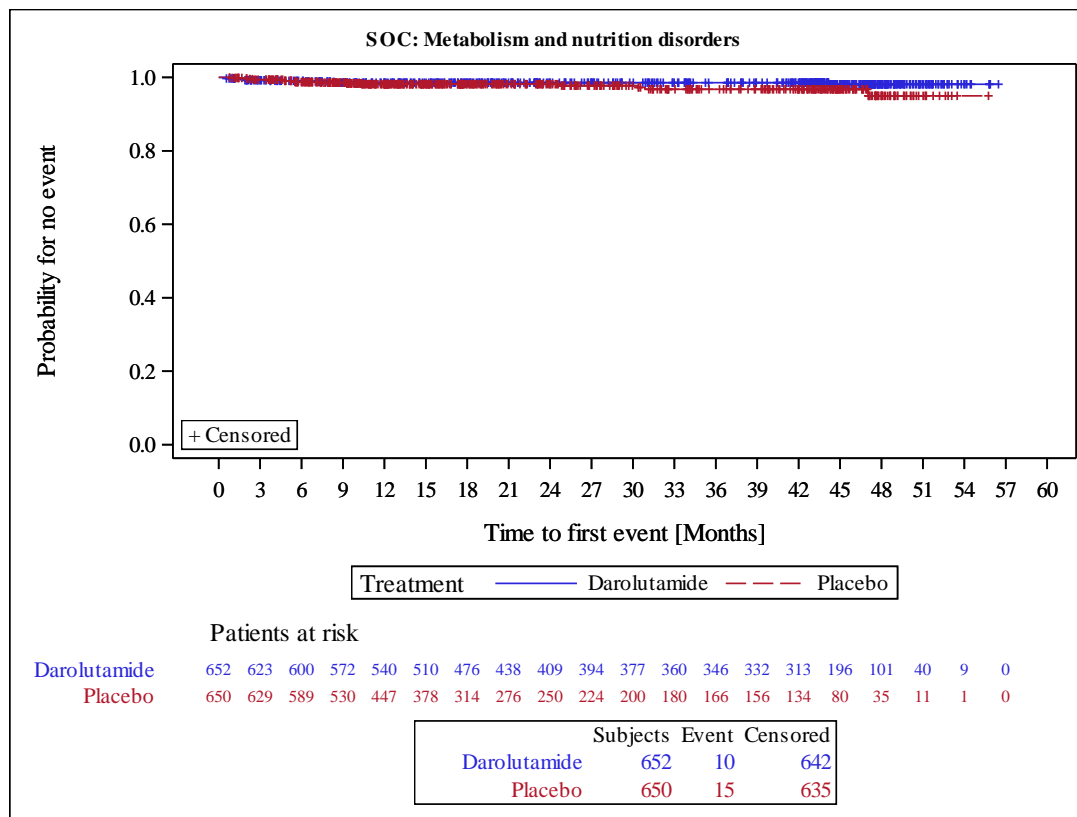


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	141 ( 21.6)	144 ( 22.2)
	Number of censored subjects, n (%)	511 ( 78.4)	506 ( 77.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (24.7, NE)	46.7 (16.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.925	
	95% CI	0.733, 1.167	
	p-value	0.5090	
	Odds Ratio	0.970	
	95% CI	0.746, 1.261	
	p-value	0.8178	
	Relative Risk	0.976	
95% CI	0.795, 1.199		
p-value	0.8178		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.050, 0.040		
p-value	0.8178		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 4.8)	33 ( 5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	621 ( 95.2)	617 ( 94.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.790	
	95% CI	0.481, 1.295	
	p-value	0.3482	
	Odds Ratio	0.933	
	95% CI	0.565, 1.543	
	p-value	0.7880	
	Relative Risk	0.937	
95% CI	0.581, 1.511		
p-value	0.7880		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.027, 0.020		
p-value	0.7879		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	48 ( 7.4)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	602 ( 92.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.705, 1.552	
	p-value	0.8225	
	Odds Ratio	1.064	
	95% CI	0.706, 1.604	
	p-value	0.7659	
	Relative Risk	1.059	
	95% CI	0.725, 1.547	
	p-value	0.7659	
	Risk Difference	0.004	
	95% CI	-0.024, 0.033	
	p-value	0.7659	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.778	
	95% CI	0.395, 1.531	
	p-value	0.4654	
	Odds Ratio	0.782	
	95% CI	0.394, 1.553	
	p-value	0.4823	
	Relative Risk	0.787	
	95% CI	0.403, 1.535	
	p-value	0.4824	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.024, 0.011	
	p-value	0.4813	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.802	
	95% CI	0.563, 1.142	
	p-value	0.2201	
	Odds Ratio	0.804	
	95% CI	0.555, 1.166	
	p-value	0.2505	
Relative Risk	0.821		
95% CI	0.586, 1.150		
p-value	0.2508		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.051, 0.013		
p-value	0.2496		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.839	
	95% CI	0.452, 1.559	
	p-value	0.5787	
	Odds Ratio	1.048	
	95% CI	0.563, 1.953	
	p-value	0.8818	
	Relative Risk	1.047	
95% CI	0.573, 1.912		
p-value	0.8818		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.018, 0.020		
p-value	0.8818		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	8 ( 1.2)
Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	642 ( 98.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.065	
95% CI	0.431, 2.629	
p-value	0.8909	
Odds Ratio	1.505	
95% CI	0.611, 3.706	
p-value	0.3743	
Relative Risk	1.495	
95% CI	0.615, 3.634	
p-value	0.3744	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.007, 0.019	
p-value	0.3708	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 5.2)	34 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	618 ( 94.8)	616 ( 94.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.909	
95% CI	0.564, 1.466	
p-value	0.6958	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.612, 1.624	
p-value	0.9896	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.628, 1.584	
p-value	0.9896	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.024, 0.024	
p-value	0.9896	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	31 ( 4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	619 ( 95.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.856	
	95% CI	0.517, 1.417	
	p-value	0.5456	
	Odds Ratio	0.963	
	95% CI	0.576, 1.610	
	p-value	0.8860	
	Relative Risk	0.965	
95% CI	0.591, 1.575		
p-value	0.8860		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.025, 0.021		
p-value	0.8859		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.845	
	95% CI	0.371, 1.921	
	p-value	0.6873	
	Odds Ratio	0.912	
	95% CI	0.400, 2.083	
	p-value	0.8276	
	Relative Risk	0.914	
	95% CI	0.406, 2.056	
	p-value	0.8276	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.016, 0.013	
	p-value	0.8276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	94 ( 14.4)	78 ( 12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	558 ( 85.6)	572 ( 88.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.054	
	95% CI	0.779, 1.426	
	p-value	0.7334	
	Odds Ratio	1.235	
	95% CI	0.895, 1.705	
	p-value	0.1983	
	Relative Risk	1.201	
	95% CI	0.908, 1.589	
p-value	0.1987		
Risk Difference	0.024		
95% CI	-0.013, 0.061		
p-value	0.1974		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	22 ( 3.4)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	628 ( 96.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.867	
	95% CI	0.475, 1.583	
	p-value	0.6420	
	Odds Ratio	0.950	
	95% CI	0.517, 1.745	
	p-value	0.8687	
	Relative Risk	0.952	
95% CI	0.529, 1.713		
p-value	0.8687		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.021, 0.018		
p-value	0.8687		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.977	
	95% CI	0.444, 2.152	
	p-value	0.9545	
	Odds Ratio	1.082	
	95% CI	0.490, 2.389	
	p-value	0.8461	
	Relative Risk	1.080	
	95% CI	0.497, 2.349	
	p-value	0.8461	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.013, 0.016	
	p-value	0.8460	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (52.8, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.673	
	95% CI	0.352, 1.284	
	p-value	0.2267	
	Odds Ratio	0.894	
	95% CI	0.469, 1.707	
	p-value	0.7348	
	Relative Risk	0.897	
	95% CI	0.479, 1.680	
p-value	0.7348		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.021, 0.015		
p-value	0.7347		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	209 ( 32.1)	207 ( 31.8)
	Number of censored subjects, n (%)	443 ( 67.9)	443 ( 68.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	2.8 ( 1.8, 5.4)	2.4 ( 1.6, 4.4)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.969	
	95% CI	0.799, 1.175	
	p-value	0.7477	
	Odds Ratio	1.010	
	95% CI	0.800, 1.275	
	p-value	0.9355	
	Relative Risk	1.007	
95% CI	0.859, 1.179		
p-value	0.9355		
Risk Difference	0.002		
95% CI	-0.049, 0.053		
p-value	0.9355		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.566	
	95% CI	0.739, 3.320	
	p-value	0.2379	
	Odds Ratio	1.649	
	95% CI	0.773, 3.520	
	p-value	0.1958	
	Relative Risk	1.631	
	95% CI	0.777, 3.427	
	p-value	0.1962	
	Risk Difference	0.011	
	95% CI	-0.005, 0.027	
	p-value	0.1910	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.153	
	95% CI	0.891, 5.202	
	p-value	0.0808	
	Odds Ratio	2.459	
	95% CI	1.013, 5.970	
	p-value	0.0468	
	Relative Risk	2.421	
	95% CI	1.011, 5.799	
	p-value	0.0472	
	Risk Difference	0.015	
	95% CI	0.001, 0.030	
	p-value	0.0397	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.646	
	95% CI	0.277, 1.507	
	p-value	0.3080	
	Odds Ratio	0.828	
	95% CI	0.355, 1.930	
	p-value	0.6623	
	Relative Risk	0.831	
	95% CI	0.361, 1.909	
	p-value	0.6624	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.017, 0.011	
	p-value	0.6619	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	151 ( 23.2)	140 ( 21.5)
	Number of censored subjects, n (%)	501 ( 76.8)	510 ( 78.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( 3.4, NE)	NE ( 5.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.084	
	95% CI	0.861, 1.364	
	p-value	0.4914	
	Odds Ratio	1.098	
	95% CI	0.846, 1.425	
	p-value	0.4827	
Relative Risk	1.075		
95% CI	0.878, 1.317		
p-value	0.4828		
Risk Difference	0.016		
95% CI	-0.029, 0.061		
p-value	0.4826		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.455	
	95% CI	0.607, 3.486	
	p-value	0.3977	
	Odds Ratio	1.761	
	95% CI	0.734, 4.227	
	p-value	0.2053	
	Relative Risk	1.745	
95% CI	0.737, 4.130		
p-value	0.2056		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.005, 0.023		
p-value	0.1991		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	110 ( 16.9)	97 ( 14.9)
	Number of censored subjects, n (%)	542 ( 83.1)	553 ( 85.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.120	
	95% CI	0.853, 1.472	
	p-value	0.4133	
	Odds Ratio	1.157	
	95% CI	0.859, 1.558	
	p-value	0.3367	
	Relative Risk	1.131	
	95% CI	0.880, 1.452	
	p-value	0.3369	
	Risk Difference	0.019	
	95% CI	-0.020, 0.059	
	p-value	0.3363	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.736	
	95% CI	0.516, 1.051	
	p-value	0.0906	
	Odds Ratio	0.804	
	95% CI	0.555, 1.166	
	p-value	0.2505	
	Relative Risk	0.821	
95% CI	0.586, 1.150		
p-value	0.2508		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.051, 0.013		
p-value	0.2496		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	24 ( 3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	626 ( 96.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.618	
	95% CI	0.333, 1.147	
	p-value	0.1237	
	Odds Ratio	0.741	
	95% CI	0.398, 1.378	
	p-value	0.3431	
	Relative Risk	0.748	
95% CI	0.410, 1.364		
p-value	0.3433		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.029, 0.010		
p-value	0.3414		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyponatraemia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.262	
	95% CI	0.531, 3.001	
	p-value	0.5971	
	Odds Ratio	1.335	
	95% CI	0.559, 3.191	
	p-value	0.5152	
	Relative Risk	1.329	
	95% CI	0.564, 3.133	
	p-value	0.5153	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.009, 0.018	
	p-value	0.5137	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	55 ( 8.5)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	595 ( 91.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.768	
	95% CI	0.523, 1.127	
	p-value	0.1759	
	Odds Ratio	0.918	
	95% CI	0.617, 1.366	
	p-value	0.6732	
	Relative Risk	0.924	
95% CI	0.642, 1.332		
p-value	0.6732		
Risk Difference	-0.006		
95% CI	-0.036, 0.023		
p-value	0.6731		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Back pain	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.933	
	95% CI	0.410, 2.126	
	p-value	0.8699	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
	95% CI	0.483, 2.447	
	p-value	0.8392	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.013, 0.016	
	p-value	0.8392	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.349	
	95% CI	0.152, 0.800	
	p-value	0.0094	
	Odds Ratio	0.413	
	95% CI	0.179, 0.949	
	p-value	0.0373	
	Relative Risk	0.420	
	95% CI	0.185, 0.952	
p-value	0.0377		
Risk Difference	-0.017		
95% CI	-0.032, -0.001		
p-value	0.0316		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.768	
	95% CI	0.873, 3.581	
	p-value	0.1086	
	Odds Ratio	2.510	
	95% CI	1.234, 5.103	
	p-value	0.0111	
	Relative Risk	2.447	
95% CI	1.224, 4.891		
p-value	0.0113		
Risk Difference	0.024		
95% CI	0.006, 0.043		
p-value	0.0085		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	42 ( 6.4)	33 ( 5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	610 ( 93.6)	617 ( 94.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.055	
	95% CI	0.666, 1.672	
	p-value	0.8181	
	Odds Ratio	1.287	
	95% CI	0.805, 2.059	
	p-value	0.2917	
	Relative Risk	1.269	
95% CI	0.815, 1.976		
p-value	0.2919		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.012, 0.039		
p-value	0.2903		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Syncope	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.002	
	95% CI	0.441, 2.279	
	p-value	0.9963	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
95% CI	0.483, 2.447		
p-value	0.8392		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 5.1)	33 ( 5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	619 ( 94.9)	617 ( 94.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.775	
	95% CI	0.476, 1.261	
	p-value	0.3033	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.607, 1.636	
	p-value	0.9898	
	Relative Risk	0.997	
	95% CI	0.623, 1.595	
p-value	0.9898		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.024, 0.024		
p-value	0.9898		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	31 ( 4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	619 ( 95.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.652	
	95% CI	0.381, 1.116	
	p-value	0.1164	
	Odds Ratio	0.763	
	95% CI	0.443, 1.315	
	p-value	0.3303	
	Relative Risk	0.772	
	95% CI	0.458, 1.300	
p-value	0.3305		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.033, 0.011		
p-value	0.3289		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	4 ( 0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	646 ( 99.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	4.644	
	95% CI	1.584, 13.617	
	p-value	0.0021	
	Odds Ratio	5.111	
	95% CI	1.737, 15.036	
	p-value	0.0030	
	Relative Risk	4.985	
	95% CI	1.713, 14.503	
p-value	0.0032		
Risk Difference	0.025		
95% CI	0.010, 0.039		
p-value	0.0009		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.563	
	95% CI	0.984, 2.482	
	p-value	0.0565	
	Odds Ratio	1.925	
	95% CI	1.200, 3.089	
	p-value	0.0066	
	Relative Risk	1.851	
95% CI	1.185, 2.893		
p-value	0.0068		
Risk Difference	0.037		
95% CI	0.011, 0.063		
p-value	0.0057		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 6.6)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	609 ( 93.4)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.727	
	95% CI	1.022, 2.919	
	p-value	0.0388	
	Odds Ratio	2.115	
	95% CI	1.240, 3.606	
	p-value	0.0059	
	Relative Risk	2.041	
95% CI	1.225, 3.401		
p-value	0.0061		
Risk Difference	0.034		
95% CI	0.010, 0.057		
p-value	0.0048		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Bone pain	Extent of Disease (eCRF)						0.3702
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	6/518 ( 1.2)	18/518 ( 3.5)	0.278	( 0.110, 0.704)	0.0040	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)	1.775	( 0.158, 19.921)	0.6376	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1508
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)	1.713	( 0.153, 19.129)	0.6582	
	ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	18/362 ( 5.0)	0.256	( 0.101, 0.650)	0.0021	
	Age (years)						0.9602
	<65	4/243 ( 1.6)	10/232 ( 4.3)	0.317	( 0.099, 1.015)	0.0414	
	65-74	3/303 ( 1.0)	7/305 ( 2.3)	0.382	( 0.098, 1.484)	0.1489	
	>=75	1/106 ( 0.9)	2/113 ( 1.8)	0.285	( 0.025, 3.272)	0.2855	
	Race						0.9196
	White	5/345 ( 1.4)	10/331 ( 3.0)	0.387	( 0.131, 1.141)	0.0746	
	Asian	2/231 ( 0.9)	7/243 ( 2.9)	0.268	( 0.055, 1.293)	0.0786	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	0.620	( 0.036, 10.735)	0.7406	
	Other or not reported	0/ 50 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9705
	North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	7/242 ( 2.9)	0.269	( 0.056, 1.301)	0.0801	
	Rest of the World	5/297 ( 1.7)	12/291 ( 4.1)	0.320	( 0.112, 0.917)	0.0256	
	PSA at Baseline						0.9233
	PSA < median	1/316 ( 0.3)	3/333 ( 0.9)	0.336	( 0.035, 3.231)	0.3213	
	PSA >= median	7/336 ( 2.1)	16/316 ( 5.1)	0.322	( 0.131, 0.789)	0.0092	
	ECOG at Baseline						0.4571
	0	4/466 ( 0.9)	7/461 ( 1.5)	0.515	( 0.150, 1.766)	0.2826	
	1	4/186 ( 2.2)	12/187 ( 6.4)	0.240	( 0.077, 0.752)	0.0081	
	Gleason score						0.6444
	<8	1/122 ( 0.8)	4/118 ( 3.4)	0.185	( 0.021, 1.669)	0.0923	
	>=8	6/506 ( 1.2)	14/512 ( 2.7)	0.368	( 0.141, 0.963)	0.0340	
	Metastases at initial diagnosis						0.6113
	Yes	6/559 ( 1.1)	16/562 ( 2.8)	0.318	( 0.124, 0.817)	0.0121	
	No	2/ 86 ( 2.3)	3/ 82 ( 3.7)	0.510	( 0.084, 3.101)	0.4571	
	High volume disease						0.9901
	Yes	7/498 ( 1.4)	19/506 ( 3.8)	0.301	( 0.126, 0.720)	0.0043	
	No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High risk disease						0.5635
	Yes	5/453 ( 1.1)	14/457 ( 3.1)	0.297	( 0.106, 0.830)	0.0141	
	No	3/199 ( 1.5)	5/193 ( 2.6)	0.492	( 0.117, 2.071)	0.3233	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Bone pain	Concomitant statin use						0.6680
	Yes	6/469 ( 1.3)	13/480 ( 2.7)	0.377	( 0.142, 0.999)	0.0417	
	No	2/183 ( 1.1)	6/170 ( 3.5)	0.282	( 0.057, 1.404)	0.0993	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Extent of Disease (eCRF)						0.9999
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	17/518 ( 3.3)	4/518 ( 0.8)	4.017	( 1.349, 11.965)	0.0069	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.8676
	ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	2/288 ( 0.7)	4.390	( 0.948, 20.326)	0.0385	
	ALP >= ULN	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.766	( 1.048, 21.670)	0.0261	
	Age (years)						0.6580
	<65	9/243 ( 3.7)	1/232 ( 0.4)	7.509	( 0.947, 59.551)	0.0250	
	65-74	8/303 ( 2.6)	3/305 ( 1.0)	2.591	( 0.686, 9.779)	0.1449	
	>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						0.7122
	White	10/345 ( 2.9)	2/331 ( 0.6)	4.328	( 0.945, 19.829)	0.0397	
	Asian	7/231 ( 3.0)	1/243 ( 0.4)	6.993	( 0.857, 57.060)	0.0347	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	0.906	( 0.056, 14.631)	0.9444	
	Other or not reported	2/ 50 ( 4.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.8852
	North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	3.422	( 0.381, 30.713)	0.2425	
	Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	1/242 ( 0.4)	7.007	( 0.859, 57.164)	0.0345	
	Rest of the World	9/297 ( 3.0)	2/291 ( 0.7)	4.048	( 0.872, 18.799)	0.0534	
	PSA at Baseline						0.2475
	PSA < median	11/316 ( 3.5)	1/333 ( 0.3)	11.023	( 1.422, 85.477)	0.0039	
	PSA >= median	9/336 ( 2.7)	3/316 ( 0.9)	2.544	( 0.684, 9.469)	0.1492	
	ECOG at Baseline						0.6149
	0	17/466 ( 3.6)	3/461 ( 0.7)	5.238	( 1.532, 17.911)	0.0032	
	1	3/186 ( 1.6)	1/187 ( 0.5)	2.824	( 0.293, 27.193)	0.3476	
	Gleason score						0.9873
	<8	3/122 ( 2.5)	0/118 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	17/506 ( 3.4)	4/512 ( 0.8)	4.069	( 1.366, 12.122)	0.0064	
	Metastases at initial diagnosis						0.6731
	Yes	15/559 ( 2.7)	3/562 ( 0.5)	4.676	( 1.350, 16.198)	0.0074	
	No	3/ 86 ( 3.5)	1/ 82 ( 1.2)	2.625	( 0.271, 25.381)	0.3866	
	High volume disease						0.8720
	Yes	14/498 ( 2.8)	3/506 ( 0.6)	4.202	( 1.202, 14.683)	0.0146	
	No	6/154 ( 3.9)	1/144 ( 0.7)	5.815	( 0.700, 48.283)	0.0644	
	High risk disease						0.9892
	Yes	14/453 ( 3.1)	4/457 ( 0.9)	3.164	( 1.037, 9.659)	0.0328	
	No	6/199 ( 3.0)	0/193 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
		N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Concomitant statin use						0.4990
	Yes	11/469 ( 2.3)	3/480 ( 0.6)	3.447	( 0.957, 12.417)	0.0441	
	No	9/183 ( 4.9)	1/170 ( 0.6)	7.925	( 1.002, 62.665)	0.0198	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Vascular disorders - PT: Hypertension	Extent of Disease (eCRF)						0.9066
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.232	( 0.248, 20.088)	0.4621	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	34/518 ( 6.6)	18/518 ( 3.5)	1.603	( 0.902, 2.851)	0.1047	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	2/117 ( 1.7)	2.129	( 0.412, 11.005)	0.3558	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6971
	ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	10/288 ( 3.5)	1.905	( 0.899, 4.036)	0.0869	
	ALP >= ULN	21/362 ( 5.8)	11/362 ( 3.0)	1.568	( 0.752, 3.270)	0.2264	
	Age (years)						0.3002
	<65	15/243 ( 6.2)	10/232 ( 4.3)	1.175	( 0.525, 2.630)	0.6943	
	65-74	18/303 ( 5.9)	5/305 ( 1.6)	3.182	( 1.178, 8.594)	0.0159	
	>=75	10/106 ( 9.4)	6/113 ( 5.3)	1.472	( 0.528, 4.101)	0.4575	
	Race						0.9170
	White	26/345 ( 7.5)	13/331 ( 3.9)	1.643	( 0.841, 3.208)	0.1418	
	Asian	8/231 ( 3.5)	6/243 ( 2.5)	1.143	( 0.394, 3.315)	0.8049	
	Black or African American	6/ 26 ( 23.1)	2/ 28 ( 7.1)	1.982	( 0.381, 10.318)	0.4088	
	Other or not reported	3/ 50 ( 6.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.5276
	North America	10/125 ( 8.0)	6/117 ( 5.1)	1.155	( 0.414, 3.223)	0.7822	
	Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	6/242 ( 2.5)	1.156	( 0.399, 3.349)	0.7896	
	Rest of the World	25/297 ( 8.4)	9/291 ( 3.1)	2.429	( 1.131, 5.216)	0.0188	
	PSA at Baseline						0.8348
	PSA < median	18/316 ( 5.7)	10/333 ( 3.0)	1.586	( 0.729, 3.451)	0.2411	
	PSA >= median	25/336 ( 7.4)	11/316 ( 3.5)	1.818	( 0.891, 3.712)	0.0955	
	ECOG at Baseline						0.2602
	0	30/466 ( 6.4)	12/461 ( 2.6)	2.146	( 1.095, 4.206)	0.0228	
	1	13/186 ( 7.0)	9/187 ( 4.8)	1.128	( 0.479, 2.657)	0.7832	
	Gleason score						0.8683
	<8	10/122 ( 8.2)	5/118 ( 4.2)	1.672	( 0.570, 4.901)	0.3436	
	>=8	31/506 ( 6.1)	14/512 ( 2.7)	1.937	( 1.027, 3.654)	0.0377	
	Metastases at initial diagnosis						0.8676
	Yes	37/559 ( 6.6)	17/562 ( 3.0)	1.866	( 1.047, 3.326)	0.0315	
	No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.530	( 0.380, 6.156)	0.5461	
	High volume disease						0.6408
	Yes	28/498 ( 5.6)	15/506 ( 3.0)	1.606	( 0.855, 3.019)	0.1371	
	No	15/154 ( 9.7)	6/144 ( 4.2)	2.024	( 0.782, 5.237)	0.1378	
	High risk disease						0.7297
	Yes	25/453 ( 5.5)	13/457 ( 2.8)	1.683	( 0.858, 3.302)	0.1256	
	No	18/199 ( 9.0)	8/193 ( 4.1)	1.849	( 0.801, 4.268)	0.1434	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Vascular disorders - PT: Hypertension	Concomitant statin use						0.5625
	Yes	33/469 ( 7.0)	15/480 ( 3.1)	1.908	( 1.032, 3.528)	0.0360	
	No	10/183 ( 5.5)	6/170 ( 3.5)	1.302	( 0.471, 3.601)	0.6098	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

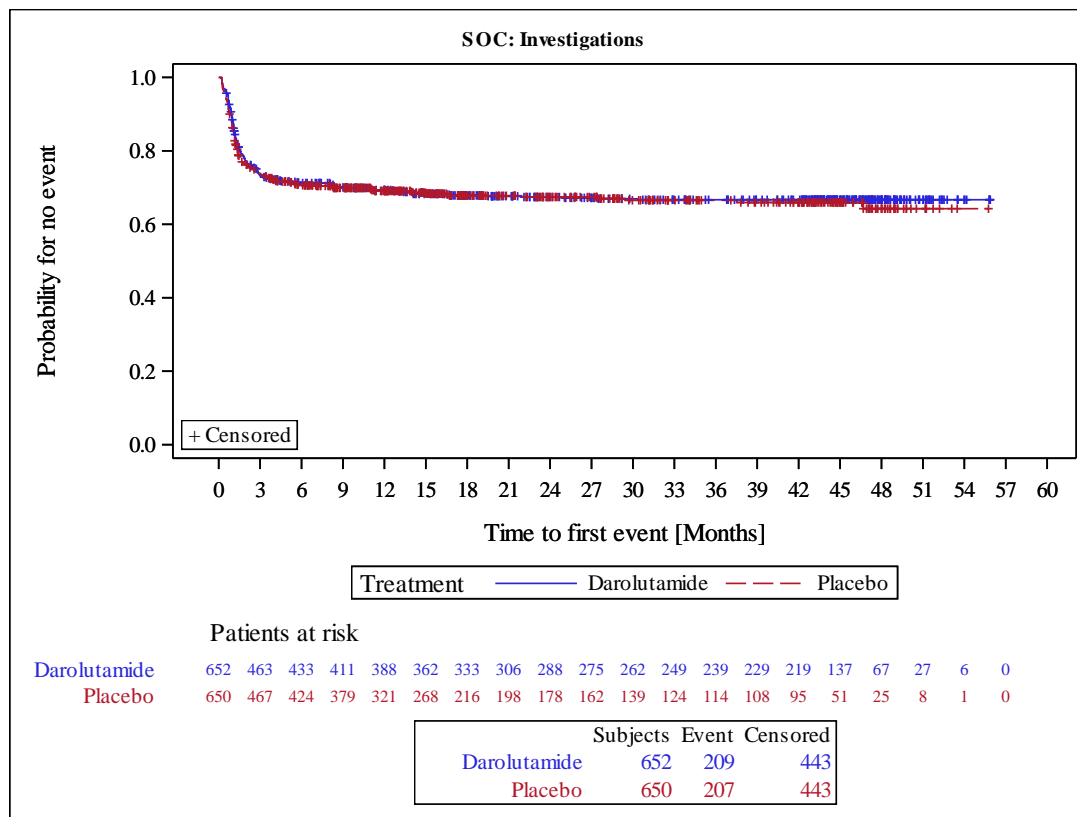
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Figure 3.3.3.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)



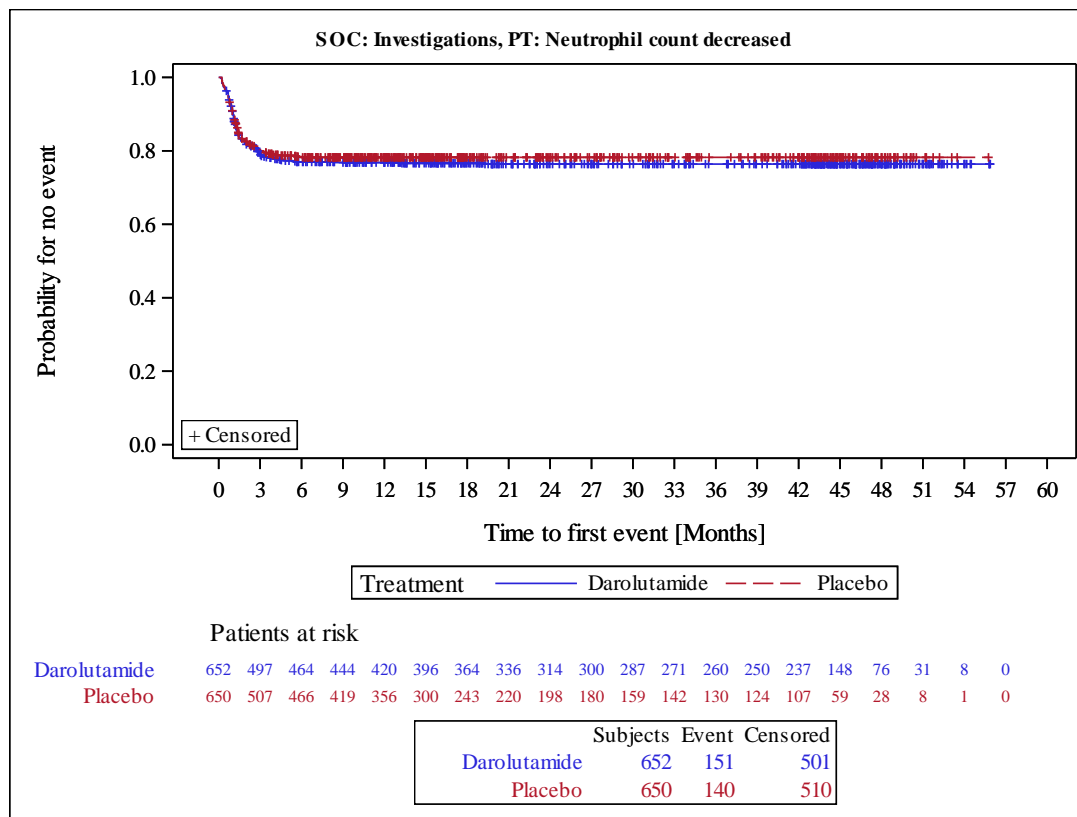
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

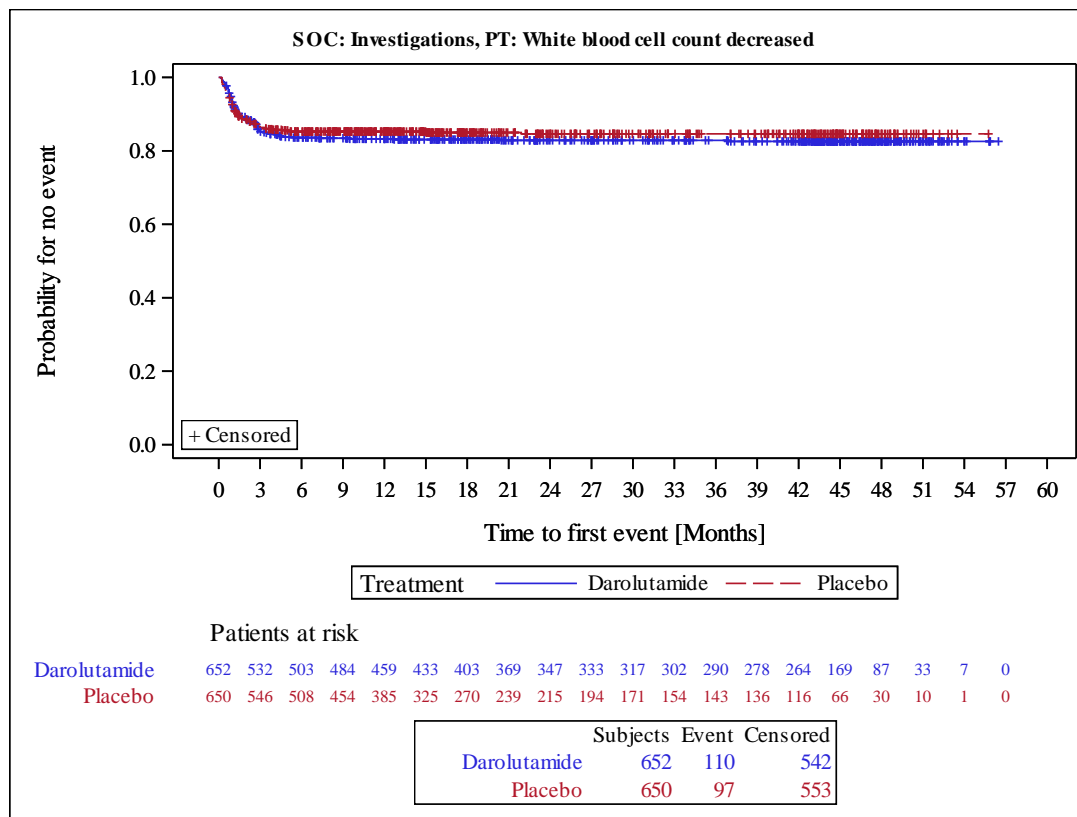


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

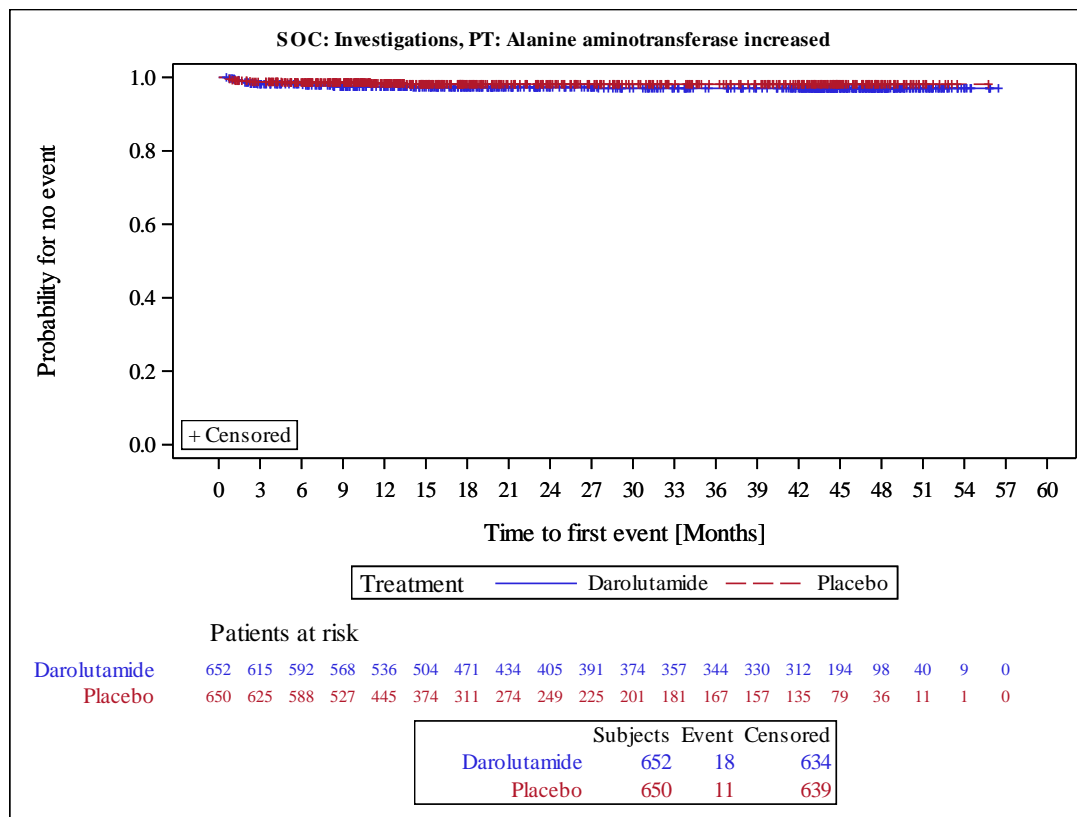


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

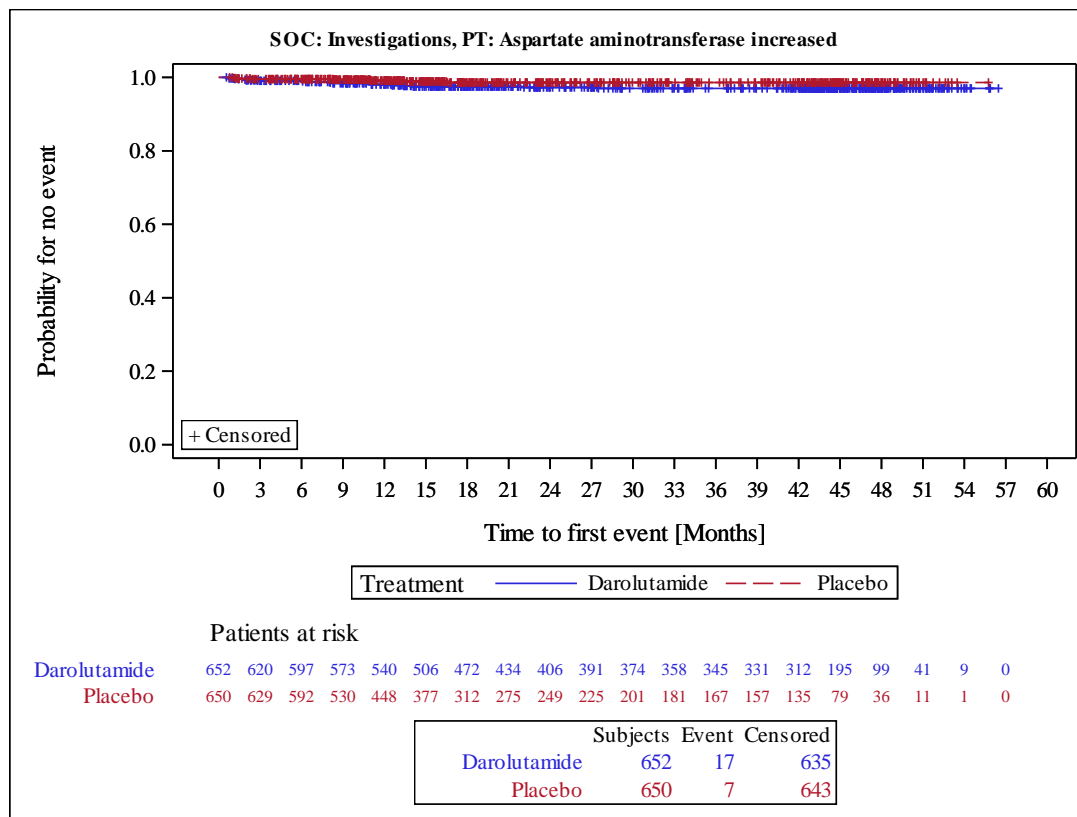


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

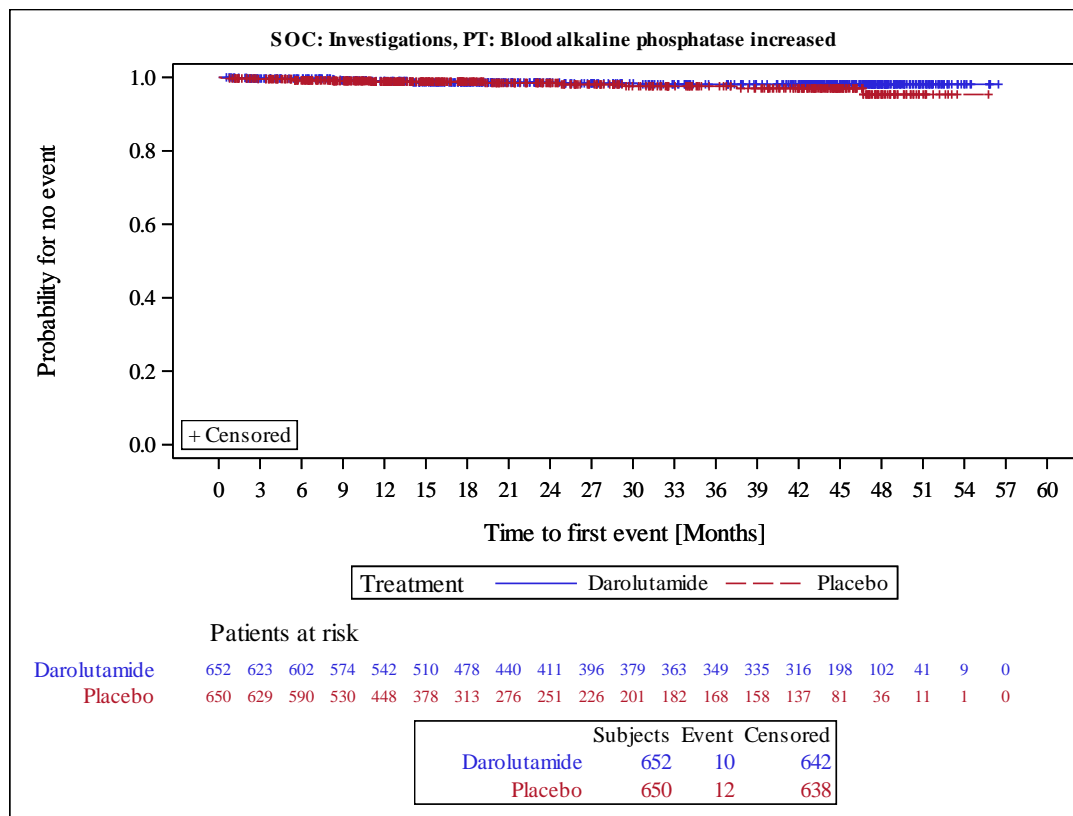


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

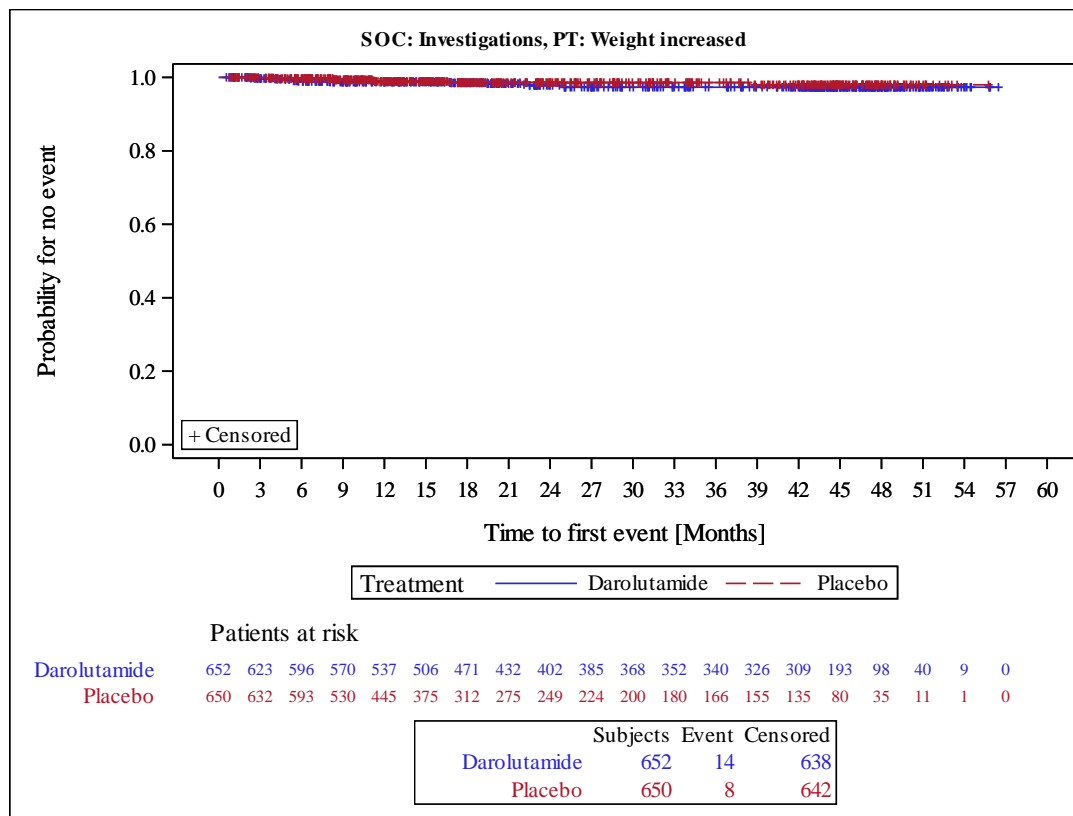


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

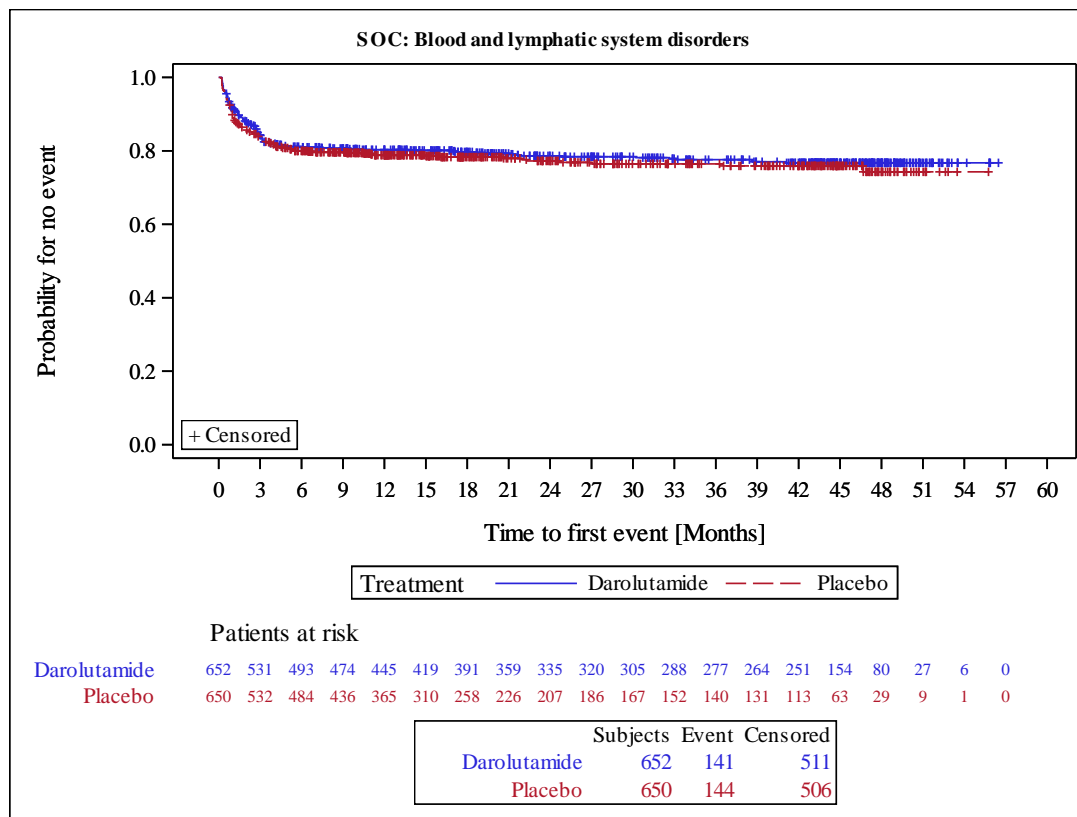


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

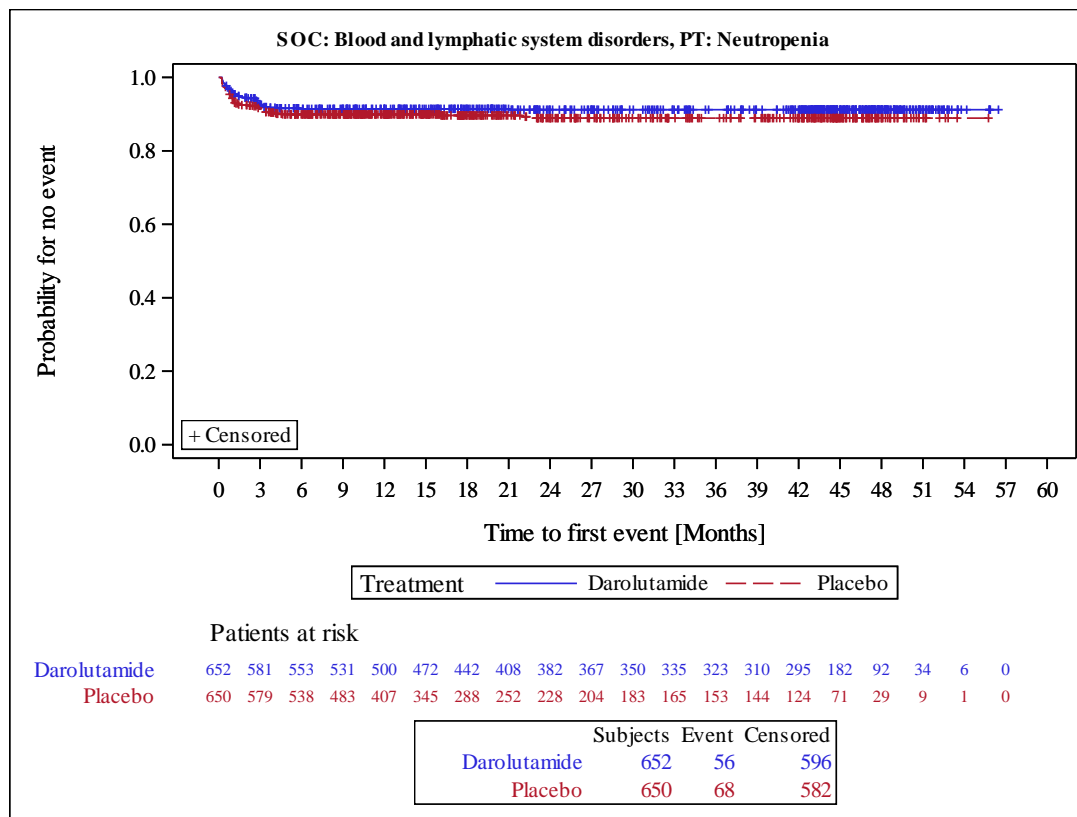


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



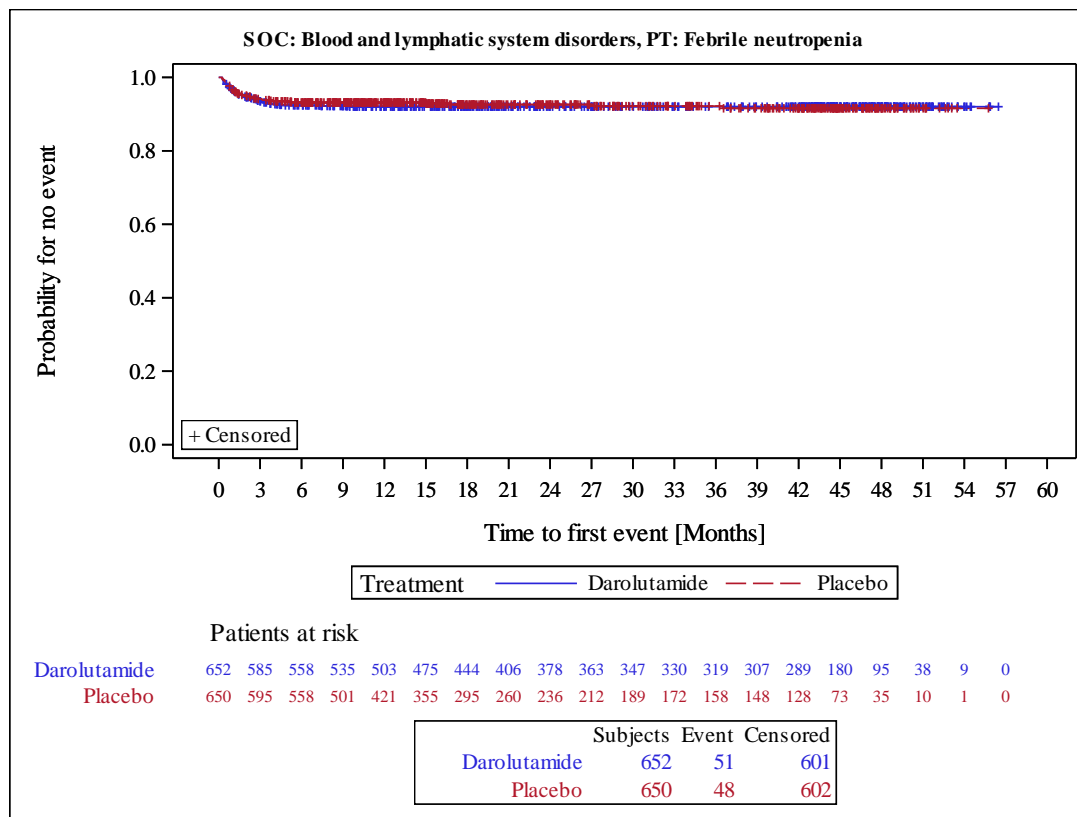
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

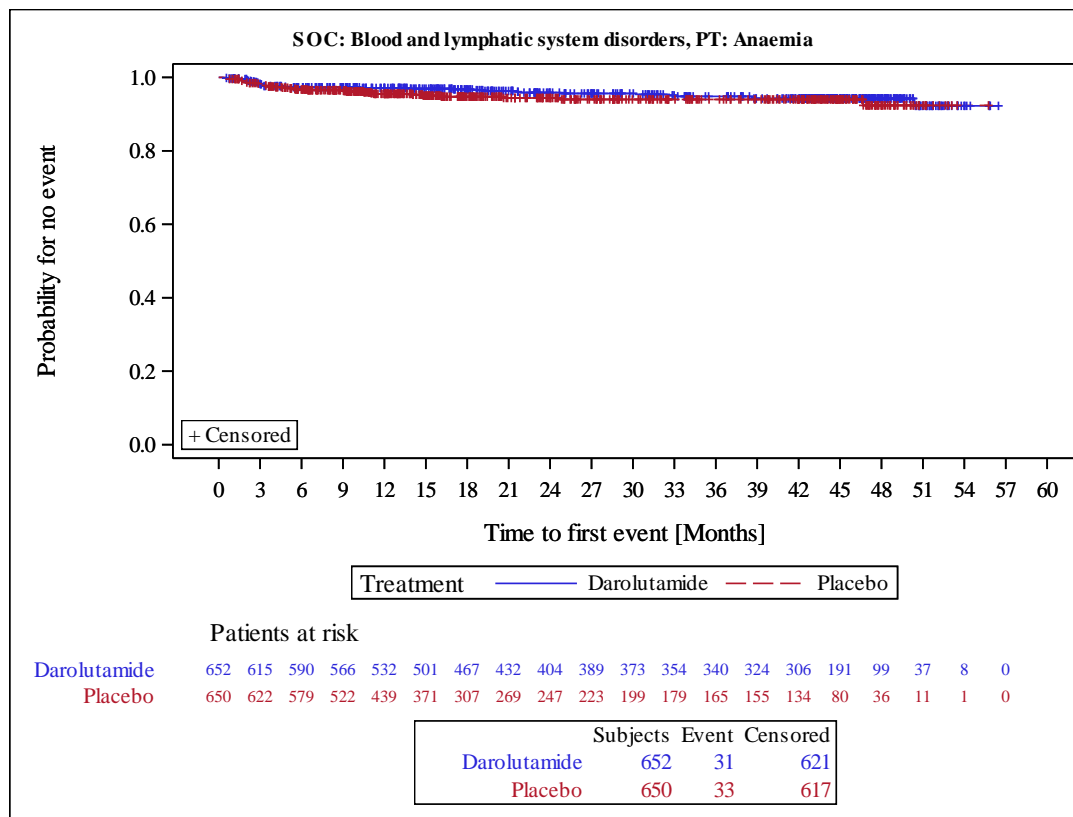
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Figure 3.3.3.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

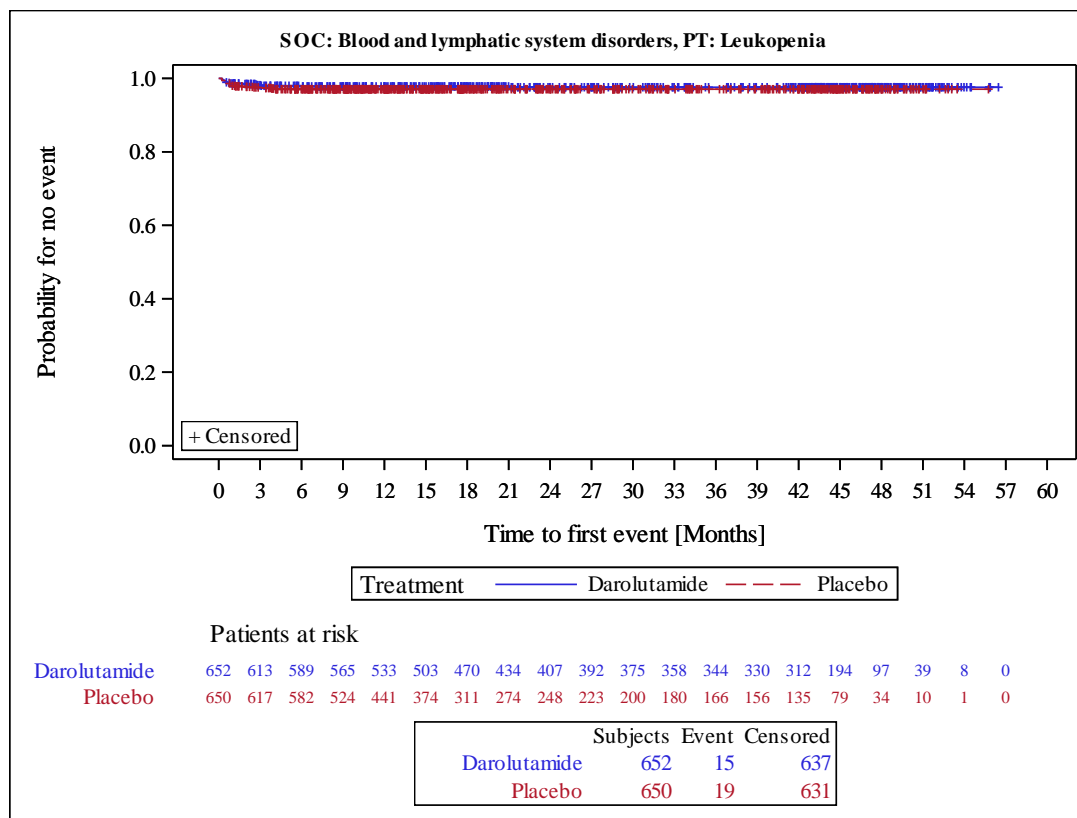


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

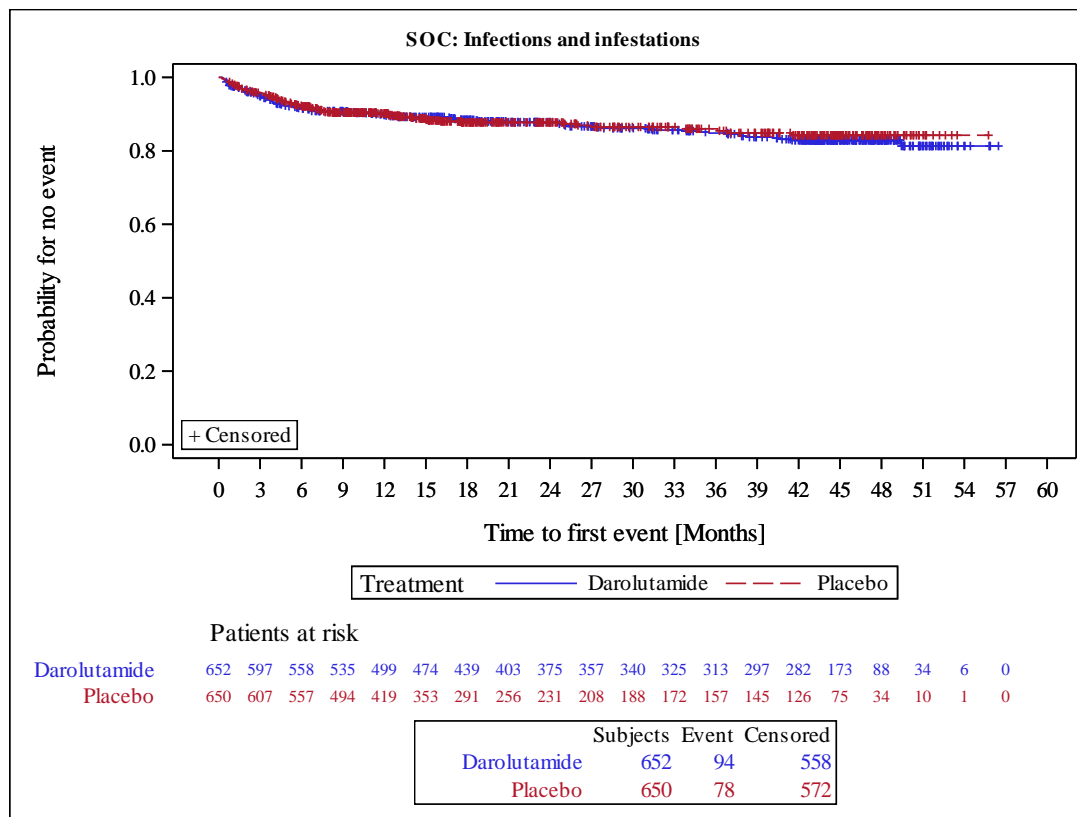


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

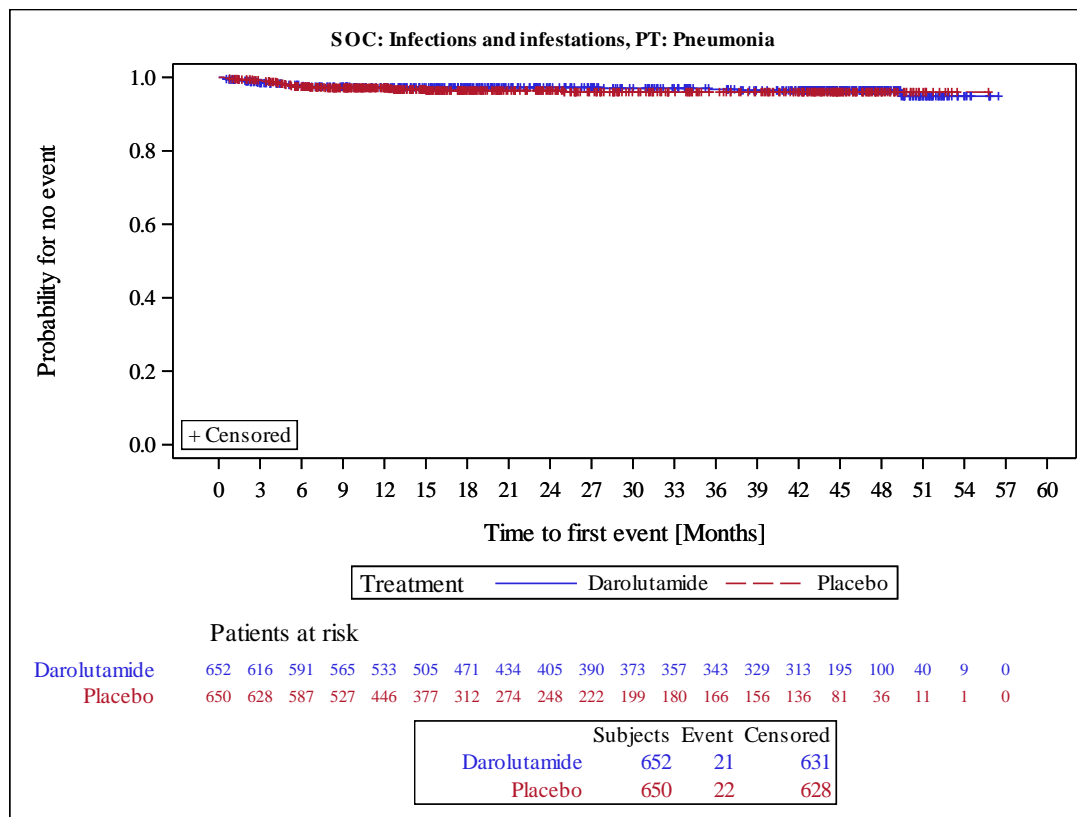


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

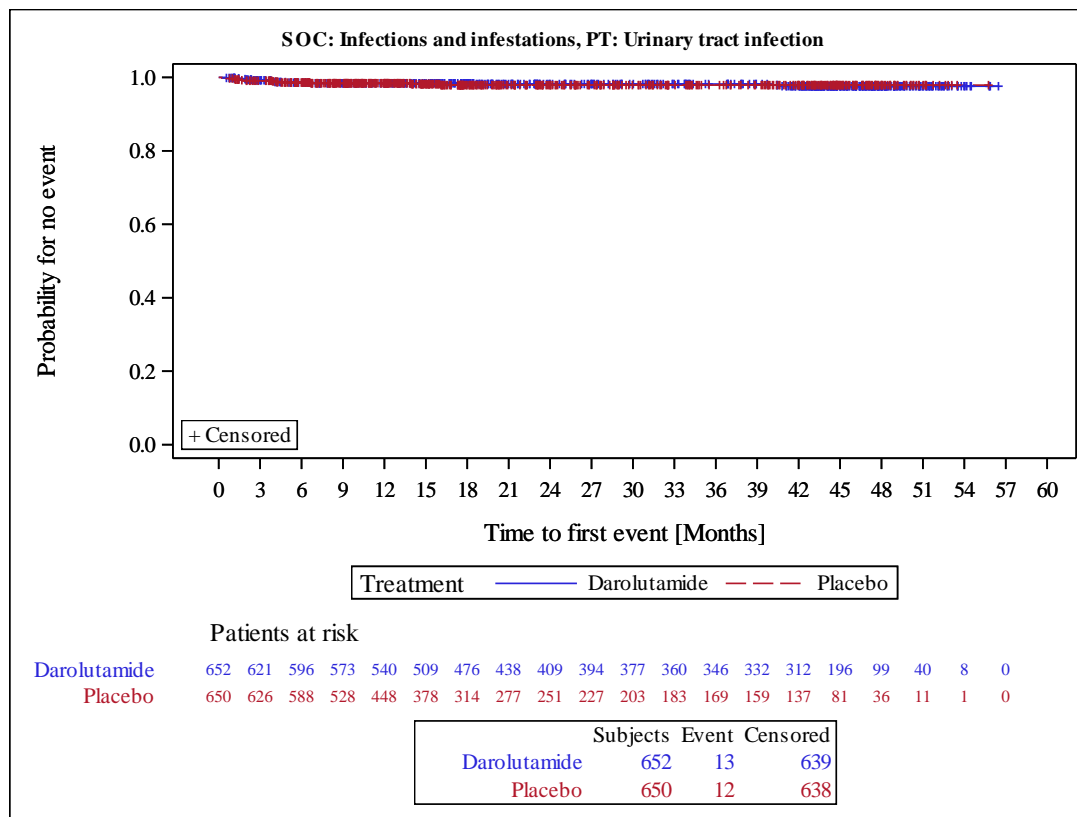


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

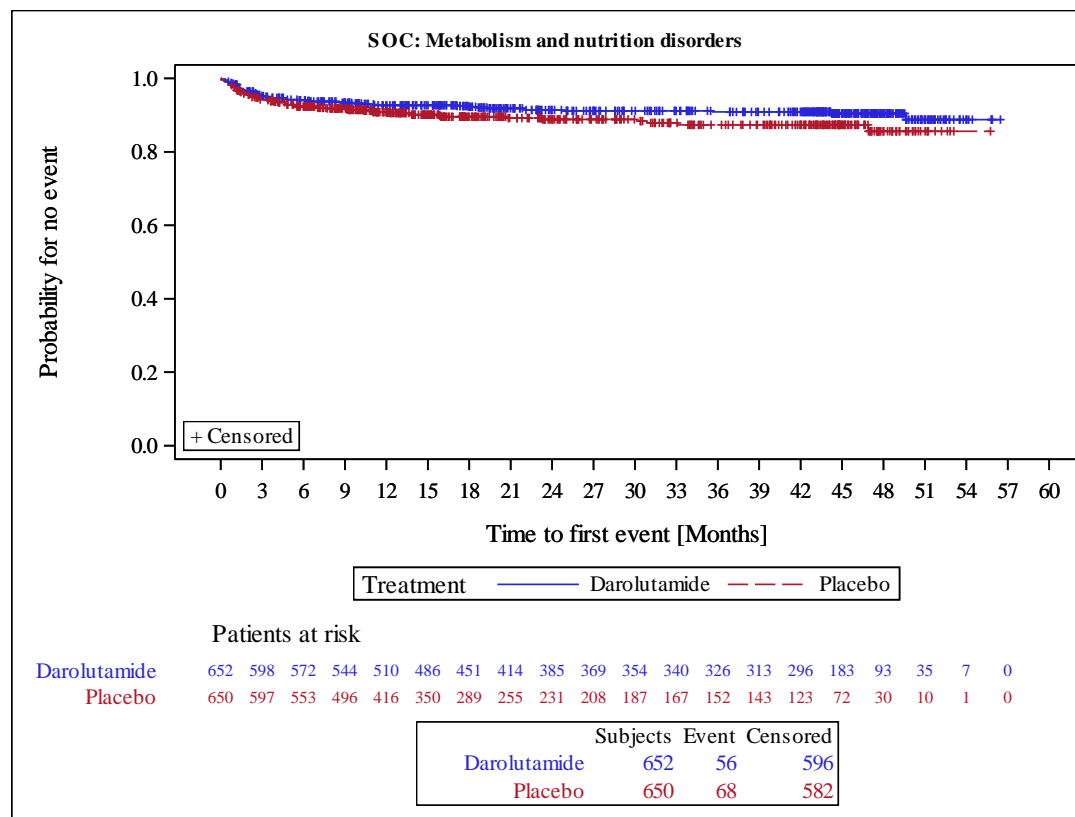


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

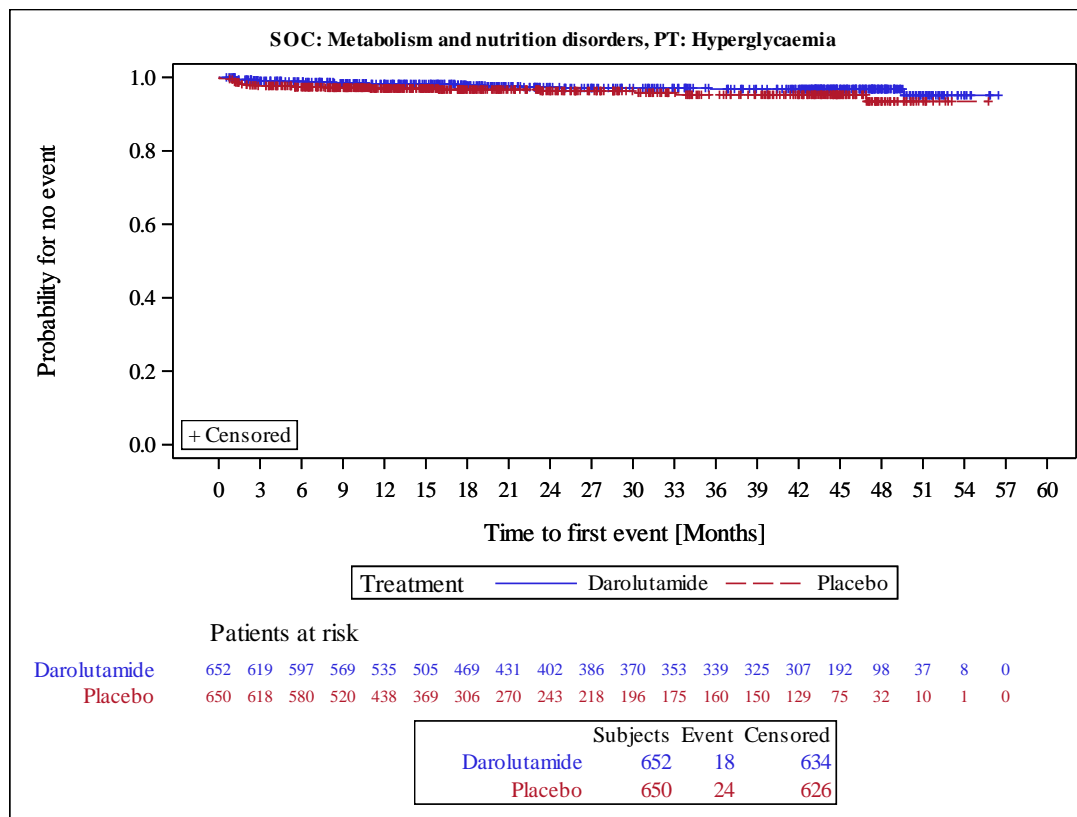


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



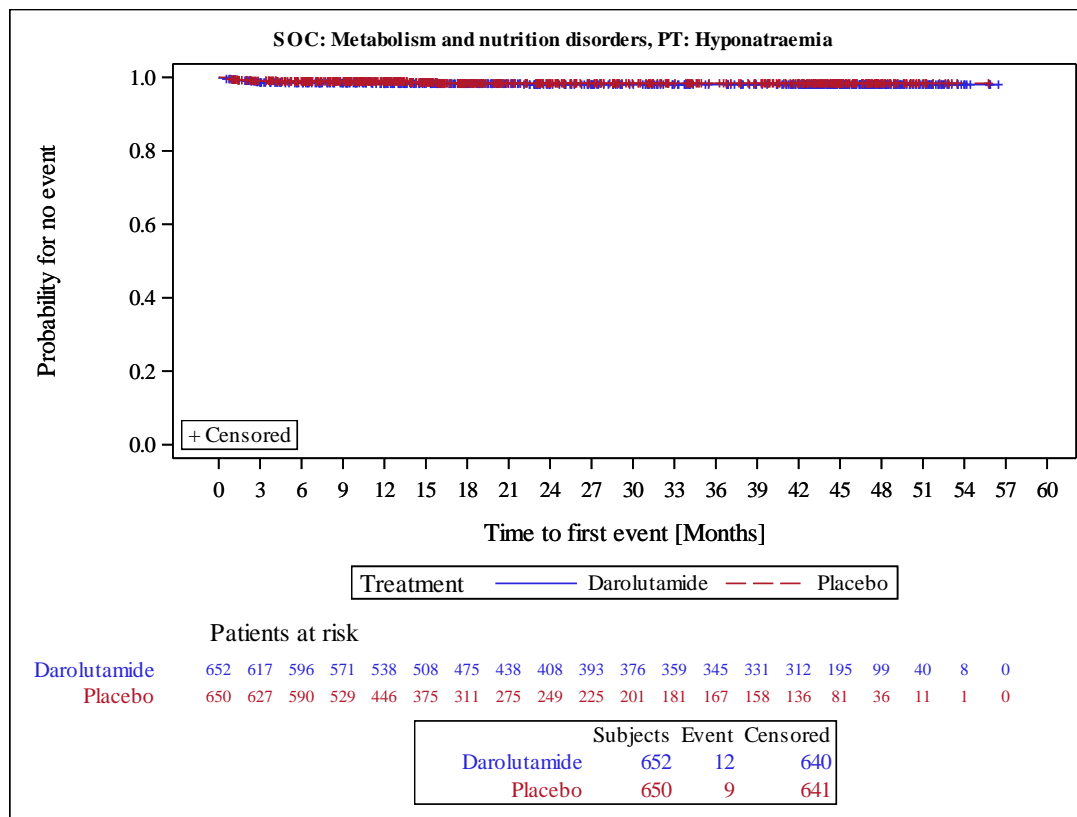
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

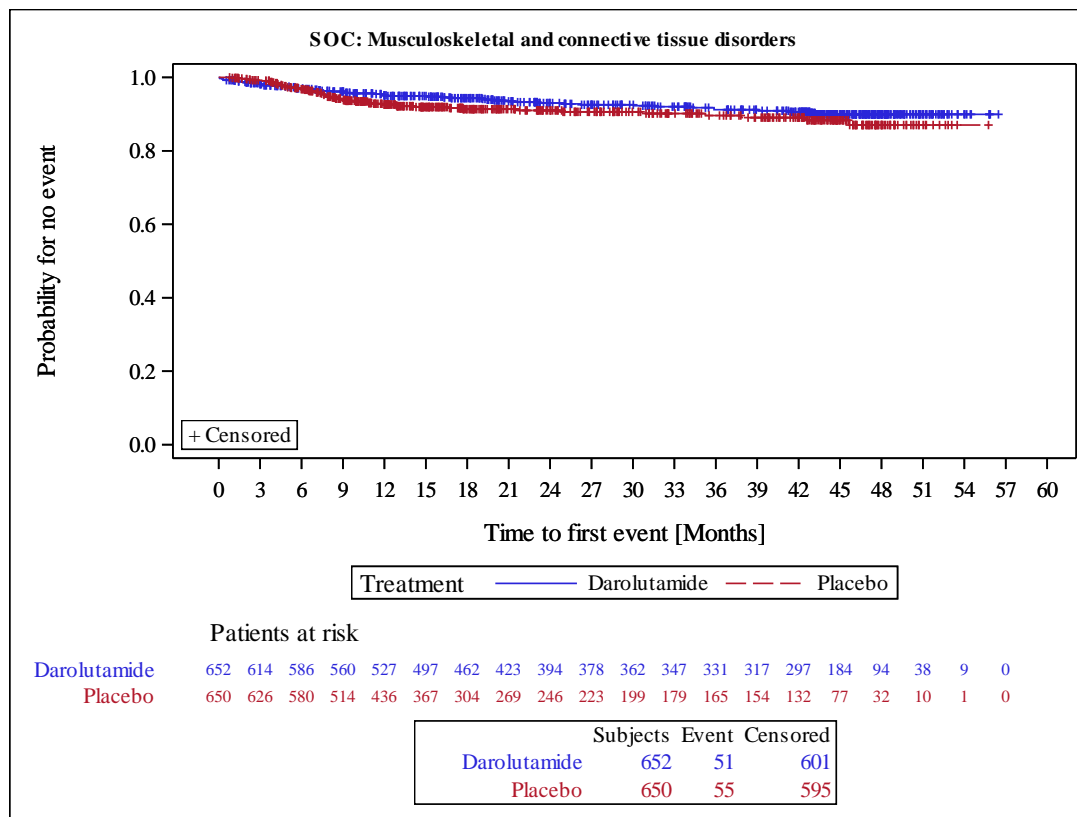


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

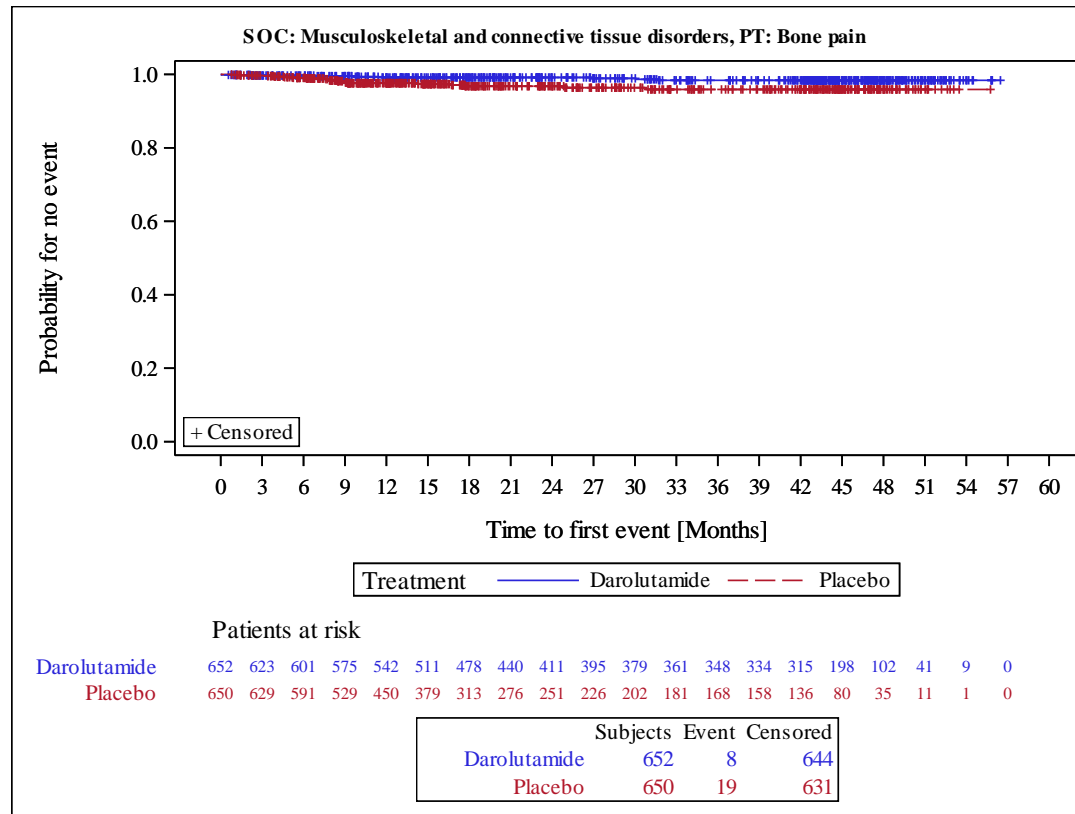
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Figure 3.3.3.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

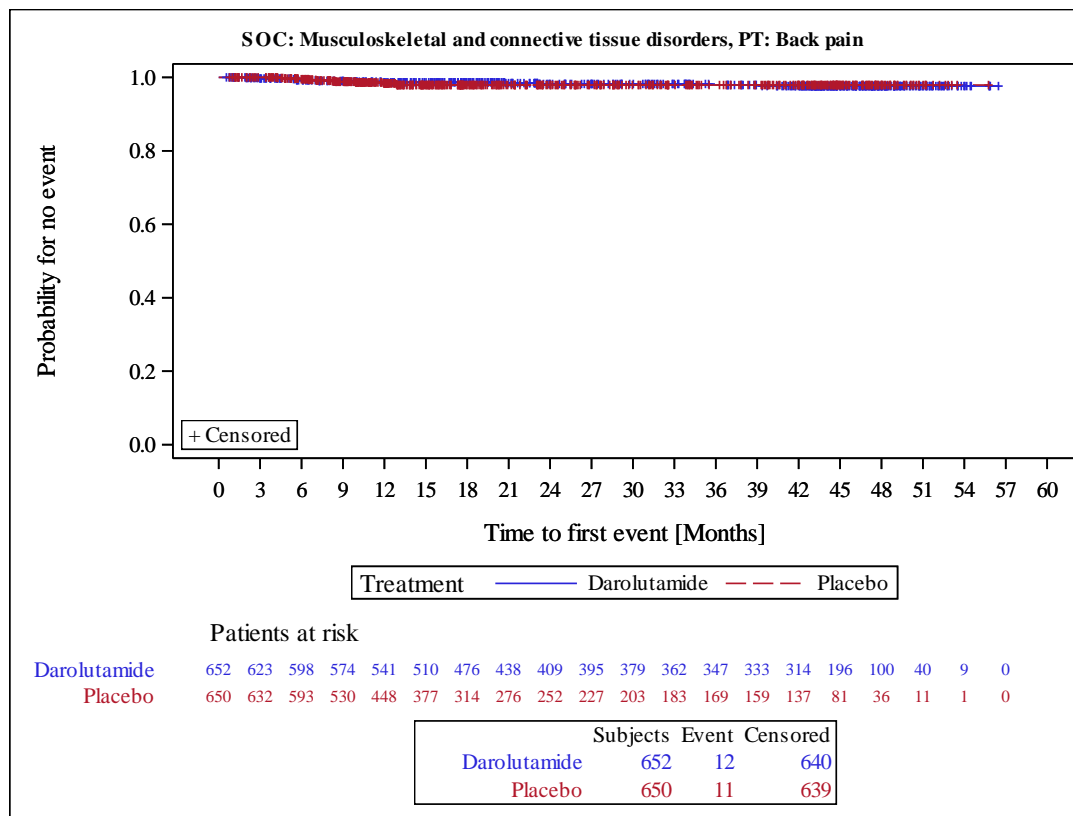


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

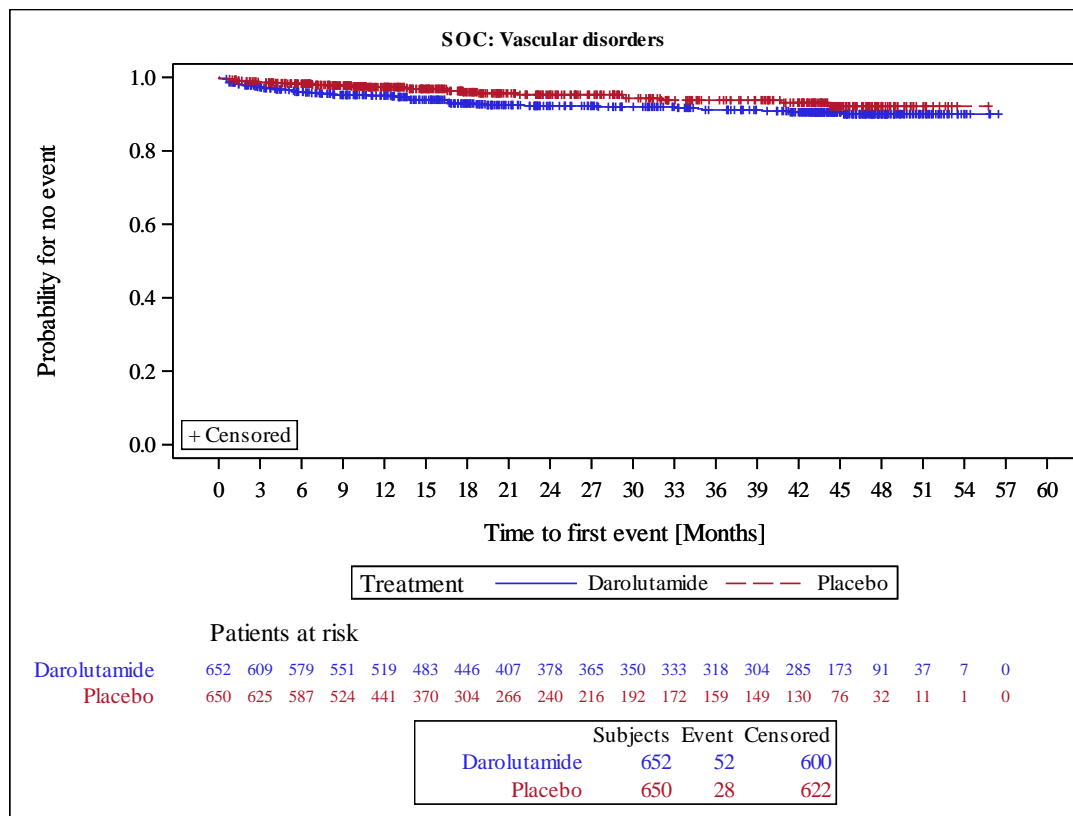


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

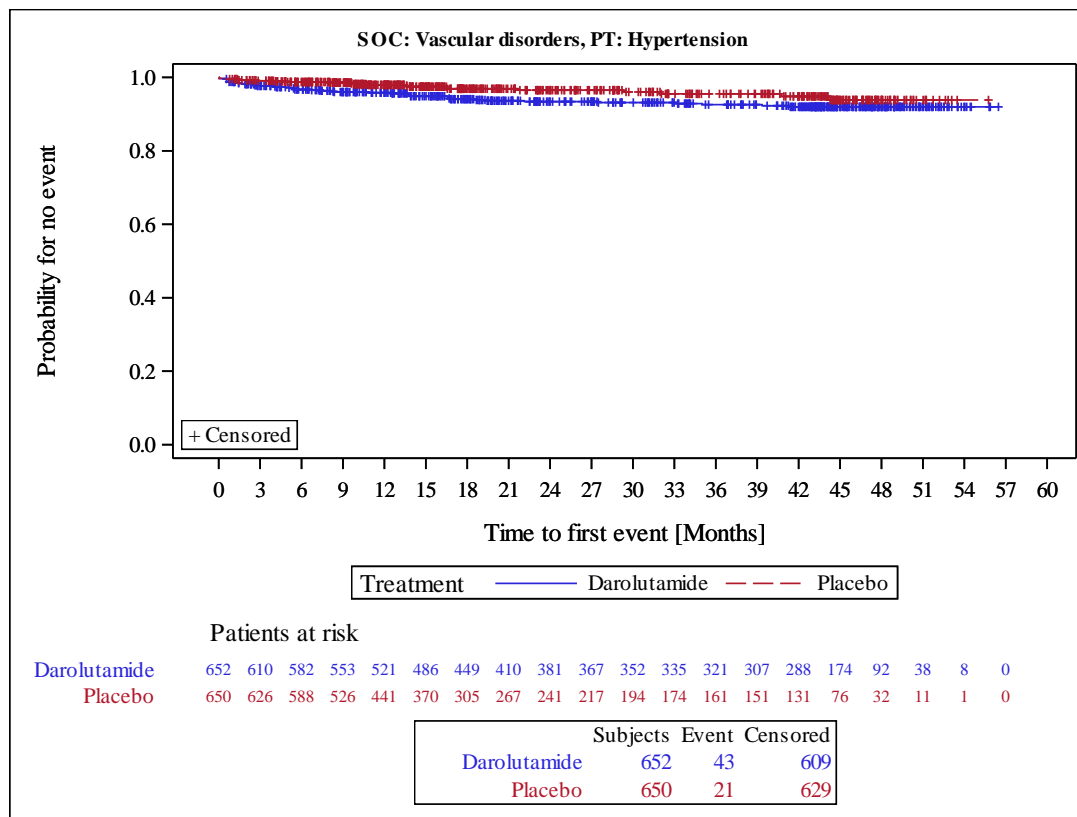


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

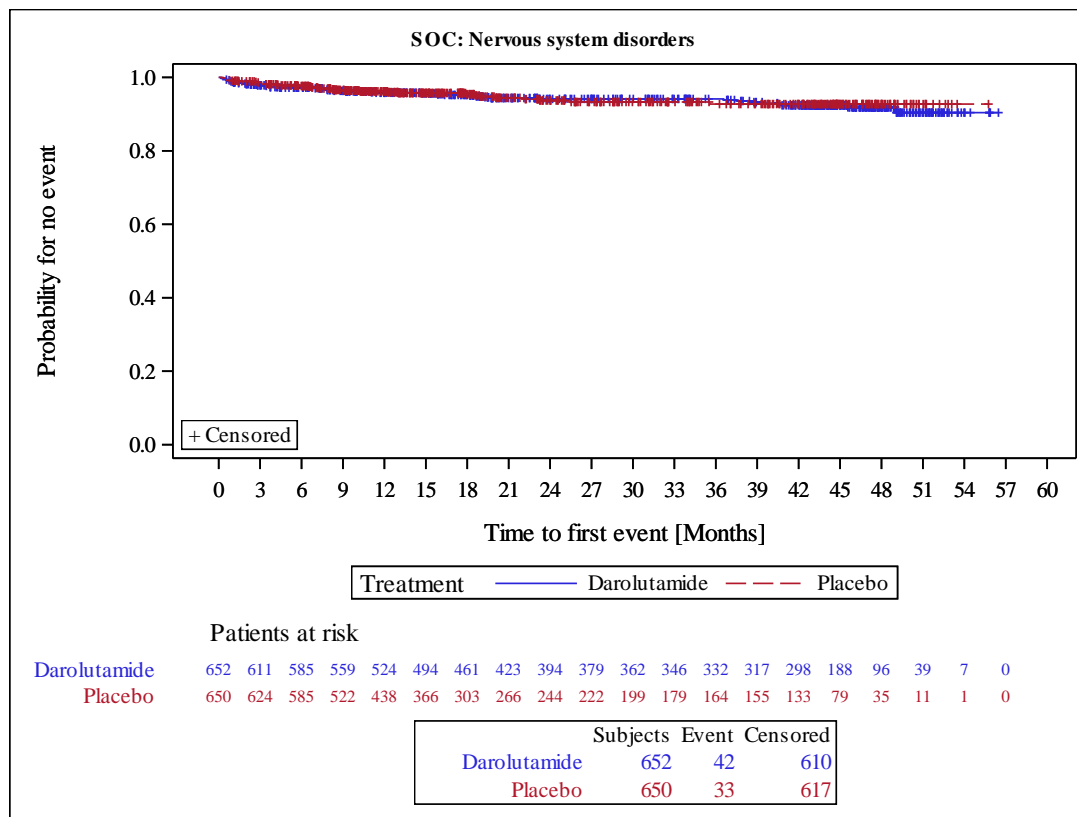


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

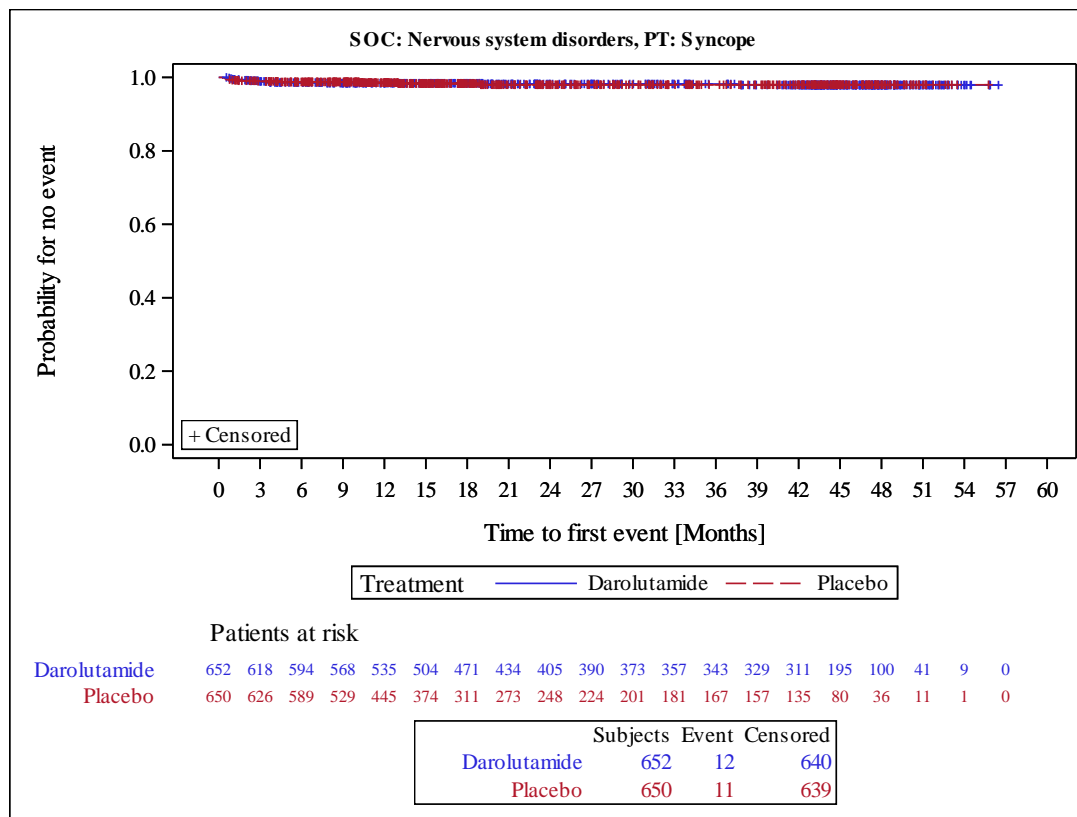


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



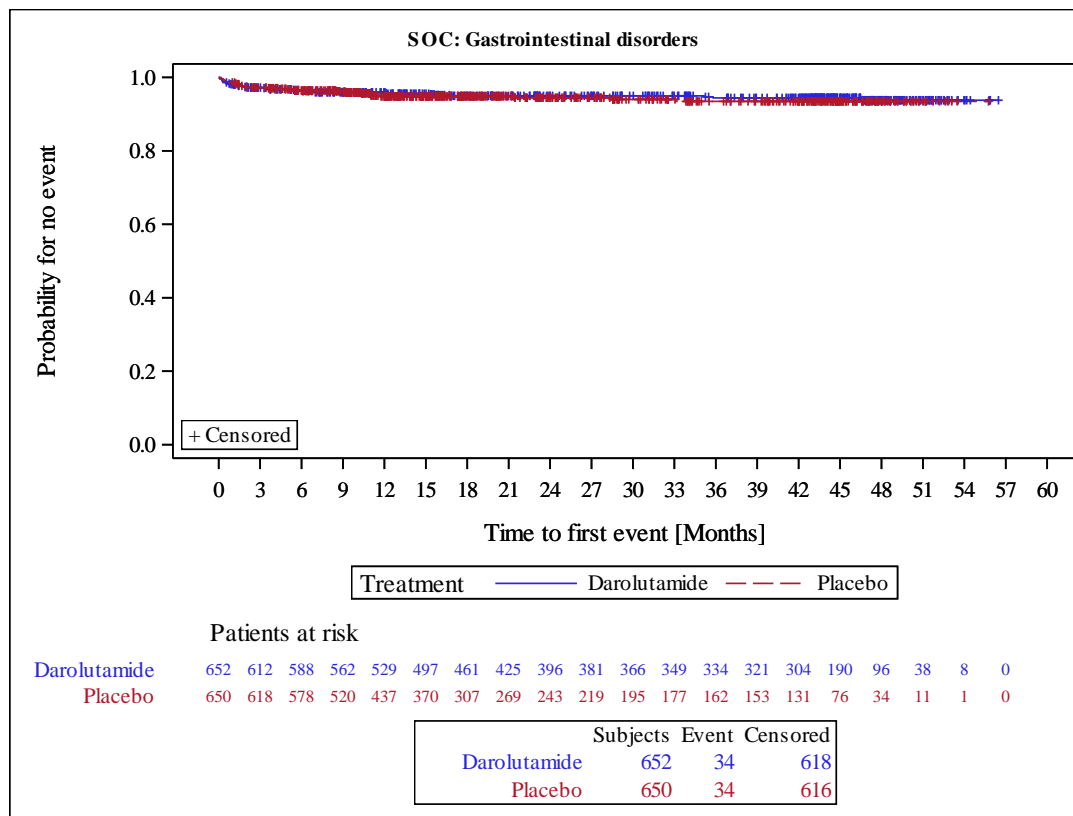
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

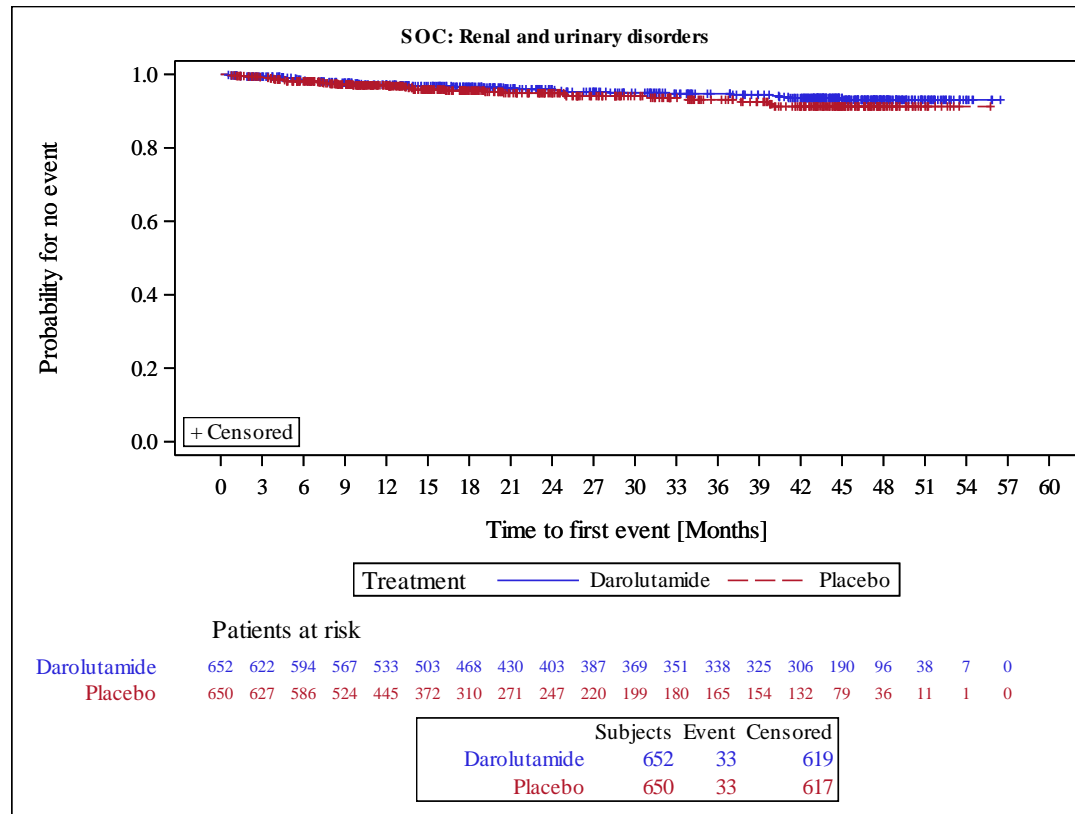
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data

Final

Study population

Figure 3.3.3.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

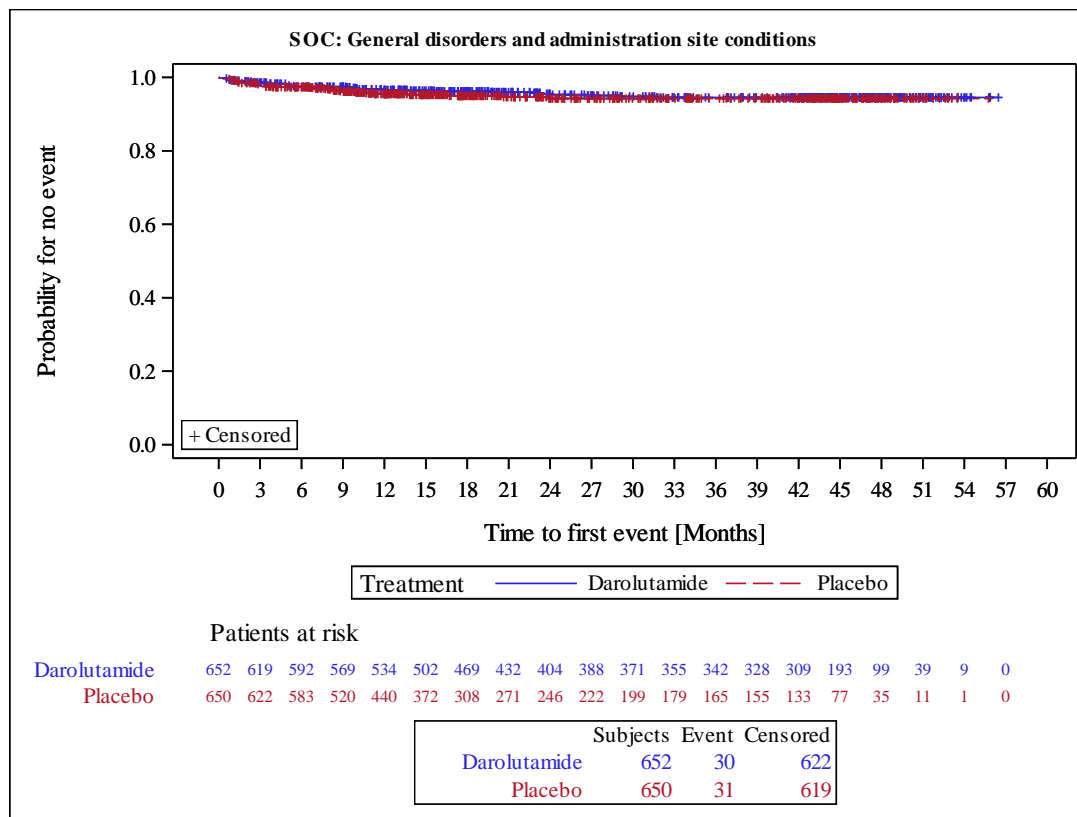


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

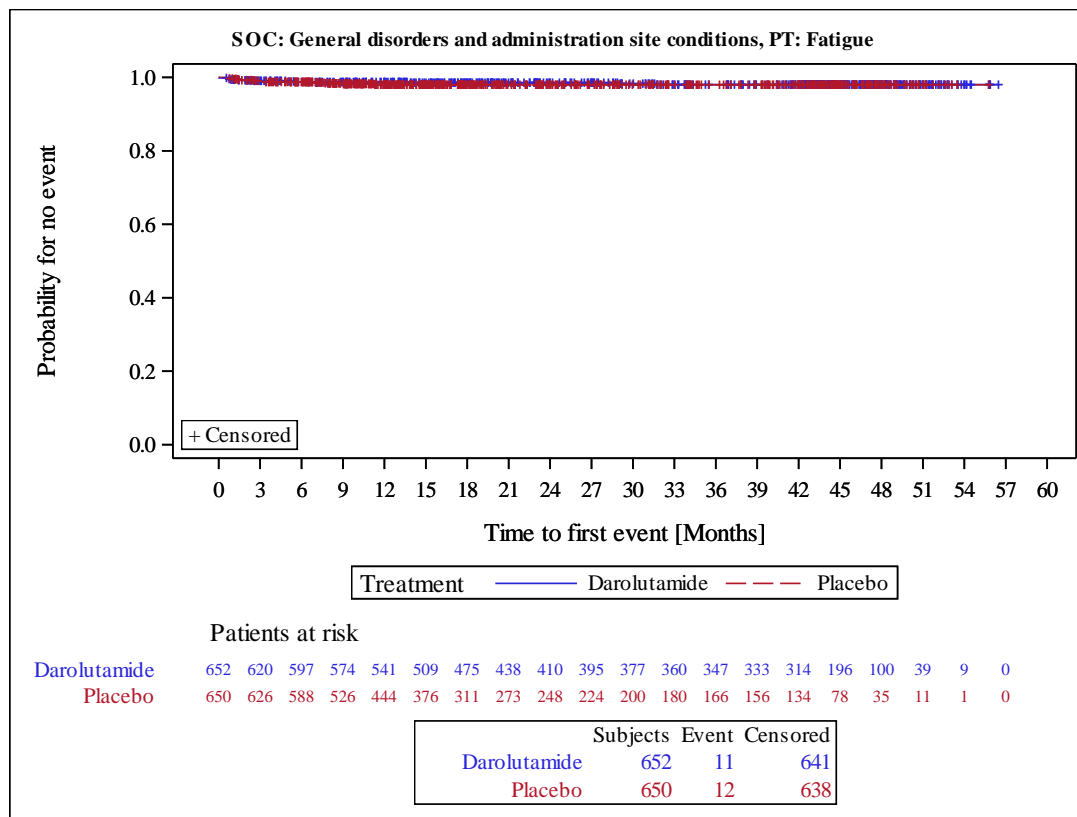


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

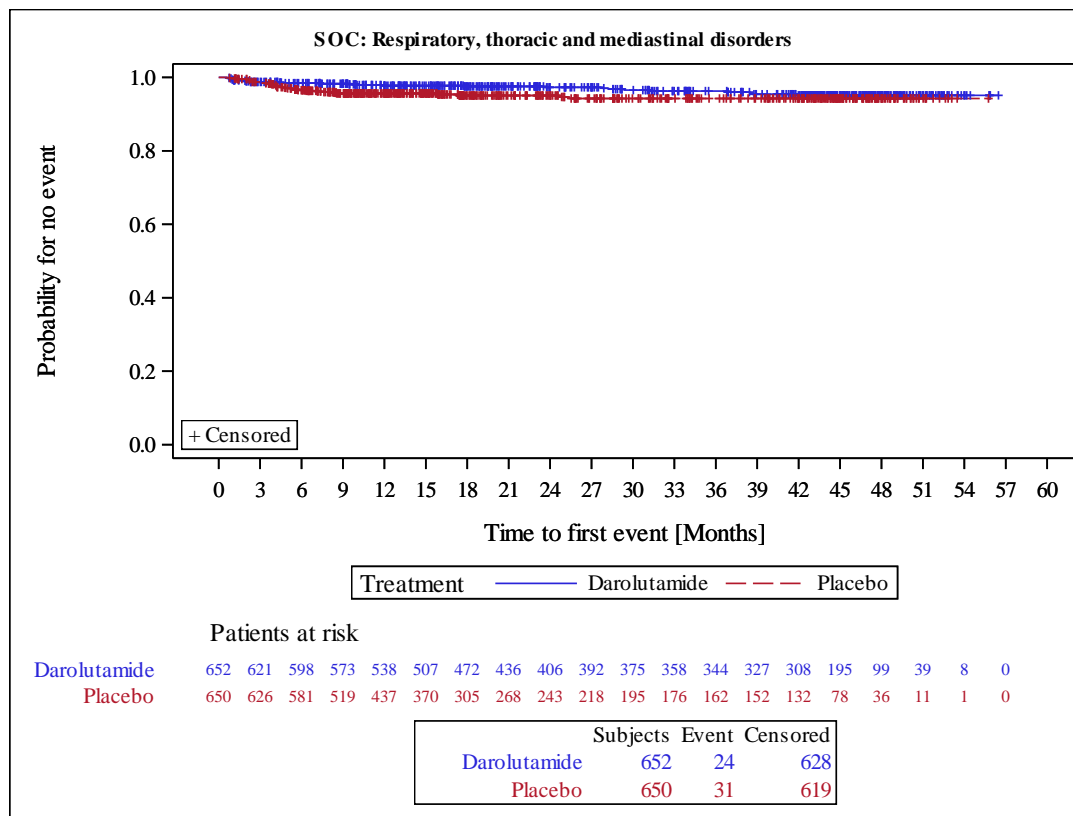


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

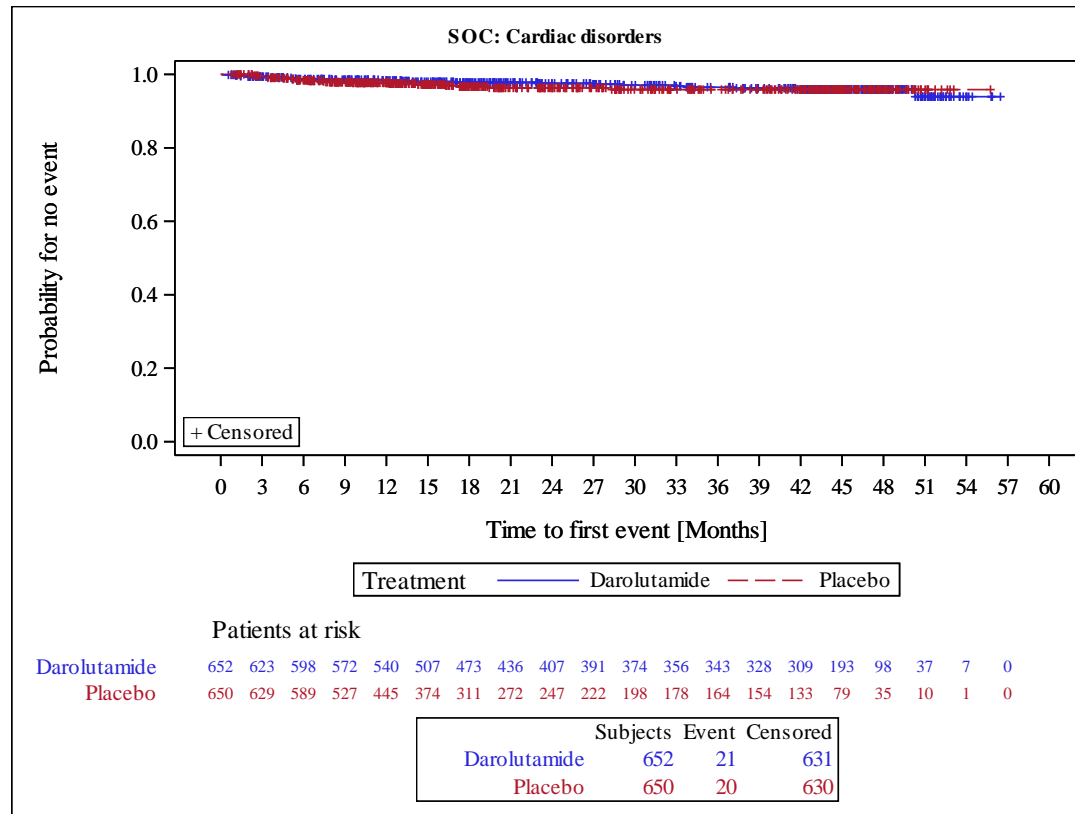


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

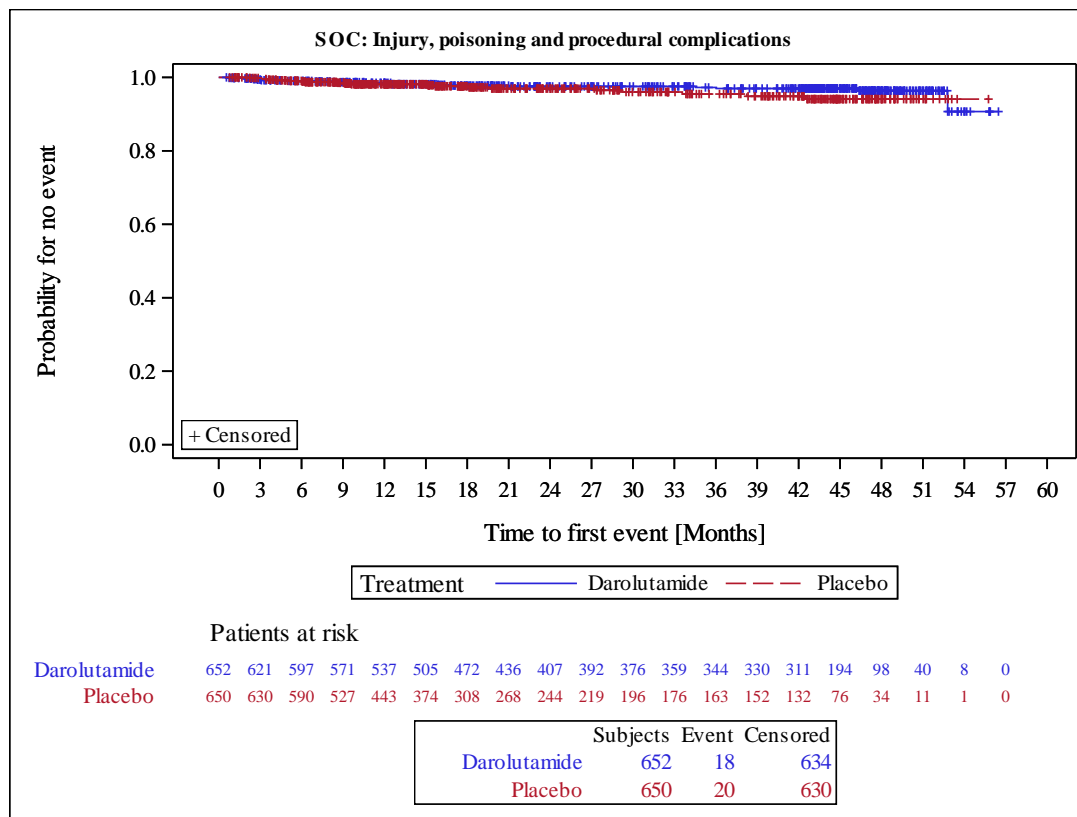


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

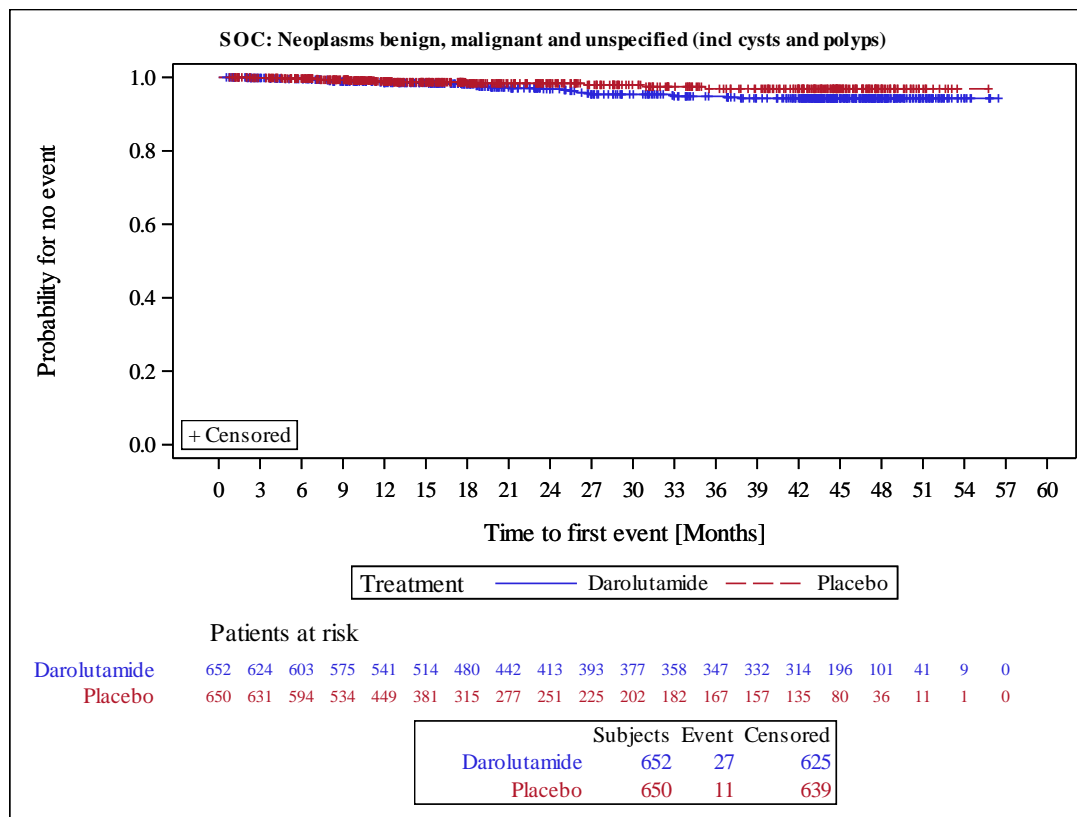


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



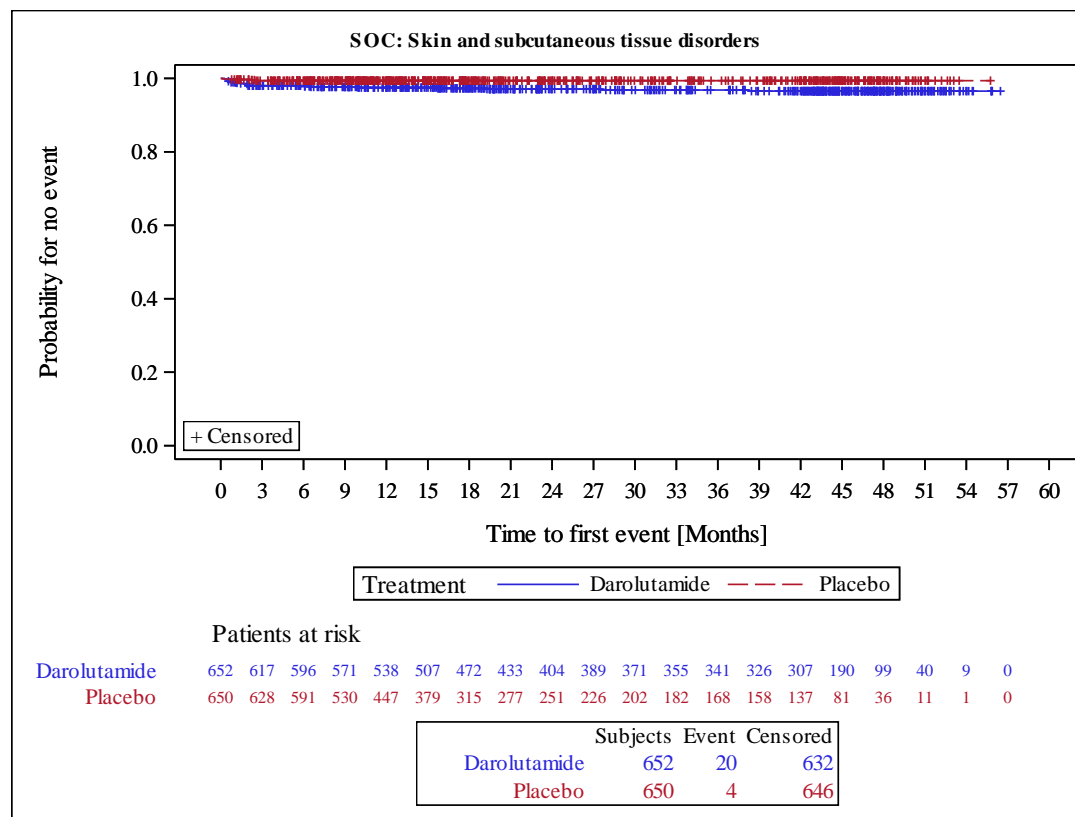
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

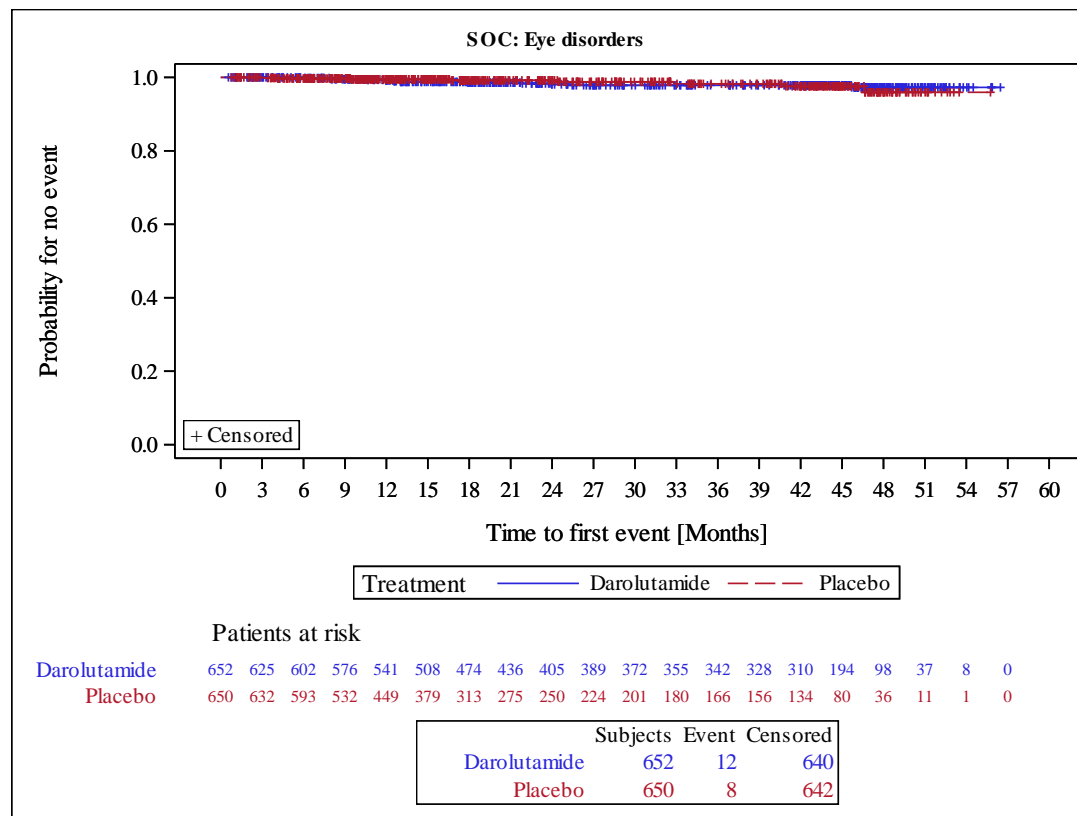


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05).  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - primary data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

**Anhang 4-G 2: Safety-Update basierend auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.1.1  
 Treatment duration and observation time for Safety  
 (safety analysis set)

Final

		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)	Total (N=1302)
Treatment Duration[1]	n (missing)	652 ( 0)	650 ( 0)	1302 ( 0)
	Mean (SD)	31.87 ( 16.77)	22.19 ( 15.35)	27.04 ( 16.78)
	Median	40.98	16.69	24.10
	Q1, Q3	16.59, 46.21	9.43, 36.86	11.40, 44.19
	Min, Max	0.13, 56.50	0.26, 55.78	0.13, 56.50
Safety Observation Time[2]	n (missing)	652 ( 0)	650 ( 0)	1302 ( 0)
	Mean (SD)	32.32 ( 16.40)	22.92 ( 15.10)	27.62 ( 16.44)
	Median	41.33	17.64	25.03
	Q1, Q3	17.33, 46.29	10.35, 37.81	12.32, 44.32
	Min, Max	0.56, 56.47	0.79, 55.75	0.56, 56.47

N=Number of participants; n=Number of participants with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum  
 [1] (day of last dose of study drug minus day of first dose of study drug + 1) / 30.44. Dose interruptions and dose delays are included.  
 [2] (min(day of last dose of study drug + 30, death date, last known alive date, cutoff date) minus day of first dose of study drug) / 30.44  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
<b>Investigations</b>	19 ( 2.9)	18 ( 2.8)
Alanine aminotransferase increased	8 ( 1.2)	3 ( 0.5)
Aspartate aminotransferase increased	7 ( 1.1)	4 ( 0.6)
Neutrophil count decreased	6 ( 0.9)	3 ( 0.5)
White blood cell count decreased	1 ( 0.2)	6 ( 0.9)
Blood alkaline phosphatase increased	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Weight increased	0 ( 0.0)	3 ( 0.5)
Blood bilirubin increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Blood creatinine increased	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Electrocardiogram T wave biphasic	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Platelet count decreased	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Prostatic specific antigen increased	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	14 ( 2.1)	19 ( 2.9)
Fatigue	3 ( 0.5)	4 ( 0.6)
Malaise	3 ( 0.5)	4 ( 0.6)
Oedema peripheral	2 ( 0.3)	4 ( 0.6)
General physical health deterioration	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Pain	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Death	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Pyrexia	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Sudden death	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Asthenia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Face oedema	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Peripheral swelling	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	13 ( 2.0)	17 ( 2.6)
Bone pain	2 ( 0.3)	9 ( 1.4)
Arthralgia	3 ( 0.5)	2 ( 0.3)
Back pain	2 ( 0.3)	3 ( 0.5)
Muscular weakness	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Pain in extremity	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Coccydynia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Groin pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Mobility decreased	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pathological fracture	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rheumatoid arthritis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Sacral pain	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Spinal pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	11 ( 1.7)	17 ( 2.6)
Interstitial lung disease	2 ( 0.3)	5 ( 0.8)
Dyspnoea	1 ( 0.2)	4 ( 0.6)
Pneumonitis	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Pulmonary embolism	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Cough	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Hypoxia	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Acute respiratory distress syndrome	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Bronchitis chronic	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Haemoptysis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pneumothorax	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Respiratory distress	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Respiratory failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Sneezing	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Wheezing	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16 ( 2.5)	9 ( 1.4)
Tumour pain	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Cancer pain	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Pancreatic carcinoma	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Brain neoplasm malignant	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cholangiocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hepatocellular carcinoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Metastases to central nervous system	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Metastatic malignant melanoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Myelofibrosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Neuroendocrine carcinoma of the bladder	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Neuroendocrine tumour of the lung	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Oesophageal adenocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Oesophageal carcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rectal adenocarcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rectal cancer	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Small intestine adenocarcinoma	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Squamous cell carcinoma of lung	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Transitional cell carcinoma	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Blood and lymphatic system disorders	11 ( 1.7)	13 ( 2.0)
Neutropenia	4 ( 0.6)	5 ( 0.8)
Febrile neutropenia	3 ( 0.5)	5 ( 0.8)
Anaemia	1 ( 0.2)	3 ( 0.5)
Granulocytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Fancytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Thrombocytopenia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nervous system disorders	11 ( 1.7)	13 ( 2.0)
Peripheral sensory neuropathy	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Neuropathy peripheral	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Spinal cord compression	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Cerebrovascular accident	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Paraplegia	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Cerebral ischaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Cognitive disorder	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Dementia Alzheimer's type	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Dysgeusia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Headache	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hypoaesthesia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyporeflexia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Lethargy	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Paraparesis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Parkinson's disease	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Peripheral motor neuropathy	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Subarachnoid haemorrhage	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Infections and infestations	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
Pneumonia	3 ( 0.5)	5 ( 0.8)
COVID-19 pneumonia	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Diverticulitis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Sepsis	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
COVID-19	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Osteomyelitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Pulmonary sepsis	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Septic shock	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Sinusitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Upper respiratory tract infection	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Cardiac disorders	9 ( 1.4)	4 ( 0.6)
Acute myocardial infarction	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Cardiac arrest	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Myocardial infarction	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Cardiac disorder	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardiac failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Cardiac failure acute	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardio-respiratory arrest	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Cardiomyopathy	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Coronary artery disease	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Left ventricular dysfunction	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Left ventricular failure	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Myocardial ischaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 ( 1.7)	1 ( 0.2)
Rash maculo-papular	3 ( 0.5)	0 ( 0.0)
Rash	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Alopecia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Drug eruption	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Erythema	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nail disorder	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Onychomadesis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rash erythematous	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Rash follicular	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Skin ulcer	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Renal and urinary disorders	5 ( 0.8)	6 ( 0.9)
Acute kidney injury	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Renal failure	0 ( 0.0)	3 ( 0.5)
Dysuria	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hydronephrosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Urinary bladder haemorrhage	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Urinary retention	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Urinary tract obstruction	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gastrointestinal disorders	4 ( 0.6)	6 ( 0.9)
Diarrhoea	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Vomiting	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Abdominal pain	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Constipation	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Dyspepsia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gastric ulcer	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastric ulcer perforation	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastrointestinal toxicity	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Gastroesophageal reflux disease	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Intestinal obstruction	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Nausea	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Stomatitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Vascular disorders	4 ( 0.6)	4 ( 0.6)
Hot flush	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Hypertension	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Phlebitis	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Aortic aneurysm	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Arteriosclerosis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Flushing	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, n: Number of participants with event

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.1.2

Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel by SOC and PT (safety analysis set)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
	n (%)	n (%)
Hepatobiliary disorders	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)
Hepatic function abnormal	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Biliary obstruction	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Drug-induced liver injury	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperbilirubinaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hypertransaminasaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Metabolism and nutrition disorders	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)
Dehydration	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Cachexia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperferritinaemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Hyperglycaemia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Hyponatraemia	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Eye disorders	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Diplopia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Retinopathy	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Visual impairment	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Immune system disorders	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Anaphylactic reaction	2 ( 0.3)	1 ( 0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Spinal compression fracture	0 ( 0.0)	2 ( 0.3)
Anaesthetic complication cardiac	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Reproductive system and breast disorders	1 ( 0.2)	2 ( 0.3)
Balanoposthitis	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Gynaecomastia	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Pelvic pain	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Ear and labyrinth disorders	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Vertigo	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, n: Number of participants with event  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.1  
 Summary of Adverse Events  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Number of censored patients, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 ( 0.5, 0.6)	0.5 ( 0.4, 0.6)
75%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.8, 1.0)	0.9 ( 0.8, 1.0)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.979	
95% CI	0.878, 1.092	
p-value	0.6906	
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.606, 9.147	
p-value	0.2160	
Relative Risk	1.006	
95% CI	0.997, 1.016	
p-value	0.2030	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.003, 0.016	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.1.1  
 Summary of Adverse Events - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	23/ 23 (100.0)	15/ 15 (100.0)	1.341	( 0.685, 2.624)	0.3750
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	516/518 ( 99.6)	513/518 ( 99.0)	0.975	( 0.862, 1.101)	0.6693
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	110/111 ( 99.1)	115/117 ( 98.3)	0.927	( 0.712, 1.208)	0.5610
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	290/290 (100.0)	284/288 ( 98.6)	1.048	( 0.890, 1.235)	0.5558
ALP >= ULN	359/362 ( 99.2)	359/362 ( 99.2)	0.926	( 0.800, 1.073)	0.2920
Age (years)					
<65	242/243 ( 99.6)	230/232 ( 99.1)	1.012	( 0.845, 1.213)	0.8903
65-74	302/303 ( 99.7)	301/305 ( 98.7)	0.988	( 0.842, 1.159)	0.8765
>=75	105/106 ( 99.1)	112/113 ( 99.1)	0.870	( 0.666, 1.137)	0.2959
Race					
White	343/345 ( 99.4)	328/331 ( 99.1)	0.963	( 0.827, 1.120)	0.6102
Asian	231/232 ( 99.6)	240/243 ( 98.8)	0.961	( 0.802, 1.151)	0.6541
Black or African American	26/ 26 (100.0)	27/ 28 ( 96.4)	0.755	( 0.427, 1.335)	0.2910
Other or not reported	49/ 49 (100.0)	48/ 48 (100.0)	1.300	( 0.869, 1.946)	0.1745
Geographical region					
North America	125/125 (100.0)	116/117 ( 99.1)	0.953	( 0.738, 1.230)	0.6877
Asia Pacific	229/230 ( 99.6)	239/242 ( 98.8)	0.955	( 0.796, 1.145)	0.6063
Rest of the World	295/297 ( 99.3)	288/291 ( 99.0)	0.980	( 0.833, 1.153)	0.8019
PSA at Baseline					
PSA < median	314/316 ( 99.4)	331/333 ( 99.4)	0.996	( 0.853, 1.162)	0.9548
PSA >= median	335/336 ( 99.7)	311/316 ( 98.4)	0.974	( 0.834, 1.136)	0.7257
ECOG at Baseline					
0	463/466 ( 99.4)	455/461 ( 98.7)	1.041	( 0.915, 1.185)	0.5258
1	186/186 (100.0)	186/187 ( 99.5)	0.835	( 0.680, 1.025)	0.0724
Gleason score					
<8	122/122 (100.0)	118/118 (100.0)	1.040	( 0.807, 1.342)	0.7533
>=8	503/506 ( 99.4)	505/512 ( 98.6)	0.978	( 0.864, 1.107)	0.7160
Metastases at initial diagnosis					
Yes	556/559 ( 99.5)	556/562 ( 98.9)	0.940	( 0.835, 1.057)	0.2839
No	86/ 86 (100.0)	81/ 82 ( 98.8)	1.251	( 0.921, 1.700)	0.1360
High volume disease					
Yes	496/498 ( 99.6)	500/506 ( 98.8)	0.988	( 0.873, 1.119)	0.8482
No	153/154 ( 99.4)	143/144 ( 99.3)	0.957	( 0.762, 1.203)	0.6991
High risk disease					
Yes	450/453 ( 99.3)	451/457 ( 98.7)	0.981	( 0.861, 1.118)	0.7655
No	199/199 (100.0)	192/193 ( 99.5)	0.978	( 0.802, 1.194)	0.8239

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.1.1  
 Summary of Adverse Events - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

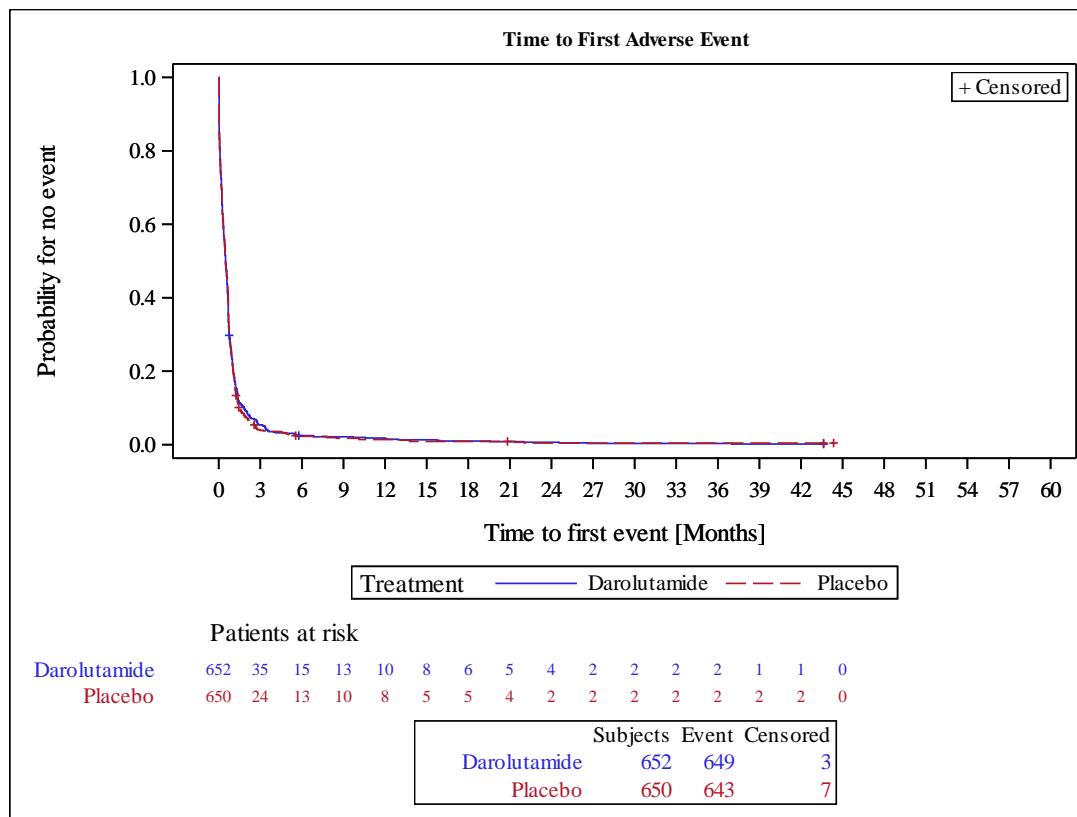
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction	
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						
Yes	467/469 ( 99.6)	473/480 ( 98.5)	0.960	( 0.845, 1.091)	0.5205	0.5670
No	182/183 ( 99.5)	170/170 (100.0)	1.028	( 0.834, 1.268)	0.7854	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.2  
 Summary of Adverse Events (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final

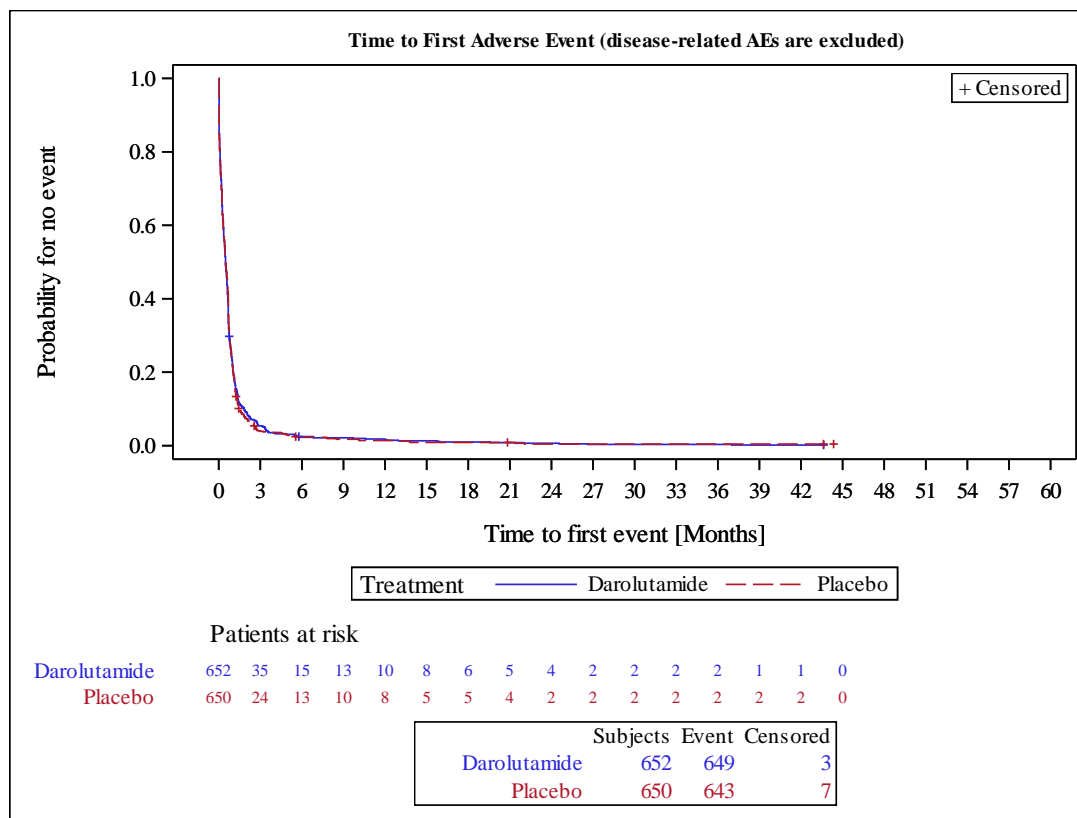
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Number of censored patients, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 ( 0.5, 0.6)	0.5 ( 0.4, 0.6)
75%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.8, 1.0)	0.9 ( 0.8, 1.0)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.979	
95% CI	0.878, 1.092	
p-value	0.6973	
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.606, 9.147	
p-value	0.2160	
Relative Risk	1.006	
95% CI	0.997, 1.016	
p-value	0.2030	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.003, 0.016	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.2.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.3  
 Summary of Serious Adverse Events  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	293 ( 44.9)	275 ( 42.3)
Number of censored patients, n (%)	359 ( 55.1)	375 ( 57.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	6.2 ( 4.3, 8.2)	5.2 ( 3.7, 7.1)
Median (95% CI)	45.6 (34.9, NE)	40.0 (28.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.940	
95% CI	0.797, 1.109	
p-value	0.4638	
Odds Ratio	1.113	
95% CI	0.894, 1.386	
p-value	0.3386	
Relative Risk	1.062	
95% CI	0.939, 1.202	
p-value	0.3388	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.028, 0.080	
p-value	0.3383	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.3.1  
 Summary of Serious Adverse Events - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	14/ 23 ( 60.9)	8/ 15 ( 53.3)	1.304	( 0.543, 3.134)	0.5512	0.0483
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	234/518 ( 45.2)	205/518 ( 39.6)	1.037	( 0.859, 1.252)	0.7058	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	45/111 ( 40.5)	62/117 ( 53.0)	0.578	( 0.393, 0.851)	0.0049	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	135/290 ( 46.6)	113/288 ( 39.2)	1.135	( 0.884, 1.458)	0.3191	0.0472
ALP >= ULN	158/362 ( 43.6)	162/362 ( 44.8)	0.794	( 0.636, 0.991)	0.0408	
<b>Age (years)</b>						
<65	82/243 ( 33.7)	89/232 ( 38.4)	0.735	( 0.543, 0.994)	0.0449	0.0698
65-74	153/303 ( 50.5)	125/305 ( 41.0)	1.155	( 0.911, 1.464)	0.2323	
>=75	58/106 ( 54.7)	61/113 ( 54.0)	0.857	( 0.597, 1.230)	0.4025	
<b>Race</b>						
White	141/345 ( 40.9)	141/331 ( 42.6)	0.820	( 0.649, 1.037)	0.0973	0.3630
Asian	121/232 ( 52.2)	109/243 ( 44.9)	1.079	( 0.832, 1.399)	0.5651	
Black or African American	11/ 26 ( 42.3)	7/ 28 ( 25.0)	1.322	( 0.503, 3.475)	0.5699	
Other or not reported	20/ 49 ( 40.8)	18/ 48 ( 37.5)	1.037	( 0.546, 1.971)	0.9105	
<b>Geographical region</b>						
North America	55/125 ( 44.0)	44/117 ( 37.6)	1.021	( 0.684, 1.523)	0.9207	0.2447
Asia Pacific	122/230 ( 53.0)	110/242 ( 45.5)	1.091	( 0.843, 1.414)	0.5063	
Rest of the World	116/297 ( 39.1)	121/291 ( 41.6)	0.799	( 0.618, 1.032)	0.0846	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	147/316 ( 46.5)	129/333 ( 38.7)	1.139	( 0.898, 1.444)	0.2813	0.0313
PSA >= median	146/336 ( 43.5)	146/316 ( 46.2)	0.771	( 0.612, 0.971)	0.0265	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	206/466 ( 44.2)	185/461 ( 40.1)	1.001	( 0.820, 1.223)	0.9896	0.1630
1	87/186 ( 46.8)	90/187 ( 48.1)	0.801	( 0.596, 1.078)	0.1414	
<b>Gleason score</b>						
<8	52/122 ( 42.6)	50/118 ( 42.4)	0.942	( 0.639, 1.390)	0.7640	0.9570
>=8	231/506 ( 45.7)	219/512 ( 42.8)	0.928	( 0.771, 1.118)	0.4340	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	253/559 ( 45.3)	237/562 ( 42.2)	0.934	( 0.781, 1.116)	0.4501	0.8708
No	37/ 86 ( 43.0)	34/ 82 ( 41.5)	1.010	( 0.634, 1.611)	0.9654	
<b>High volume disease</b>						
Yes	227/498 ( 45.6)	220/506 ( 43.5)	0.899	( 0.746, 1.084)	0.2657	0.4503
No	66/154 ( 42.9)	55/144 ( 38.2)	1.081	( 0.755, 1.548)	0.6693	
<b>High risk disease</b>						
Yes	206/453 ( 45.5)	196/457 ( 42.9)	0.908	( 0.746, 1.106)	0.3381	0.7511
No	87/199 ( 43.7)	79/193 ( 40.9)	1.000	( 0.737, 1.357)	0.9986	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.3.1  
 Summary of Serious Adverse Events - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

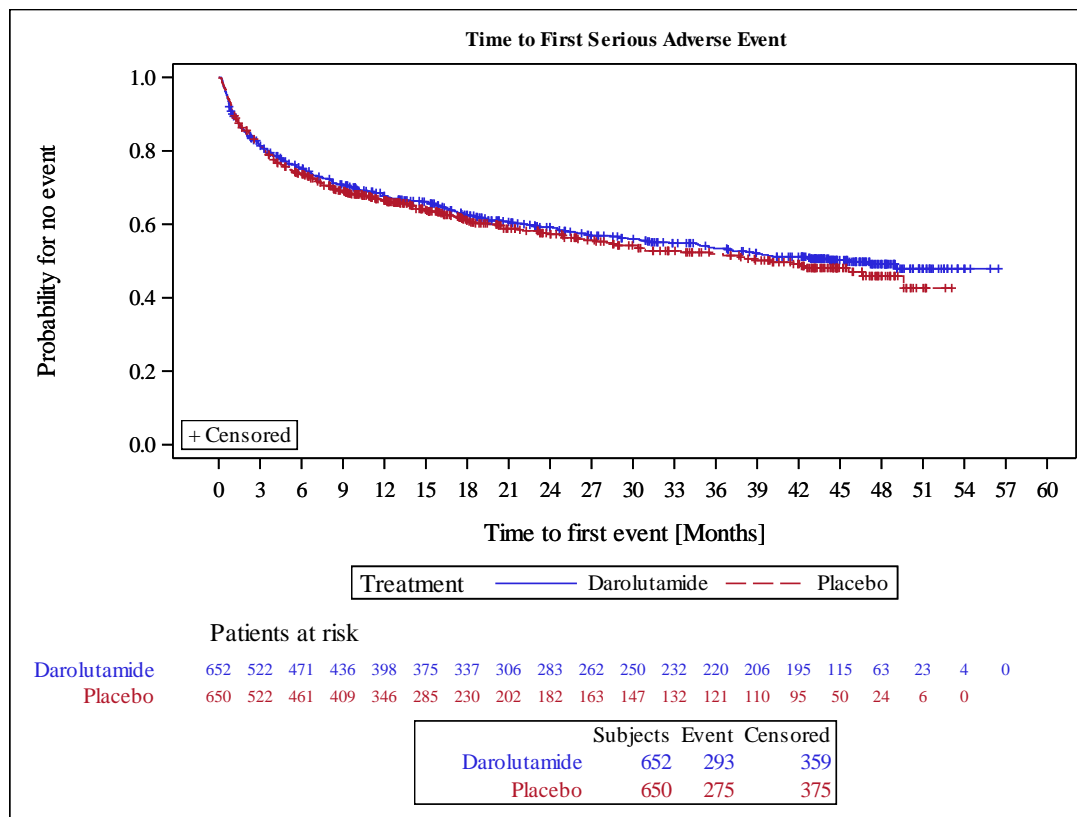
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.4801
Yes	191/469 ( 40.7)	190/480 ( 39.6)	0.895	( 0.732, 1.096)	0.2846	
No	102/183 ( 55.7)	85/170 ( 50.0)	1.020	( 0.764, 1.361)	0.8946	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

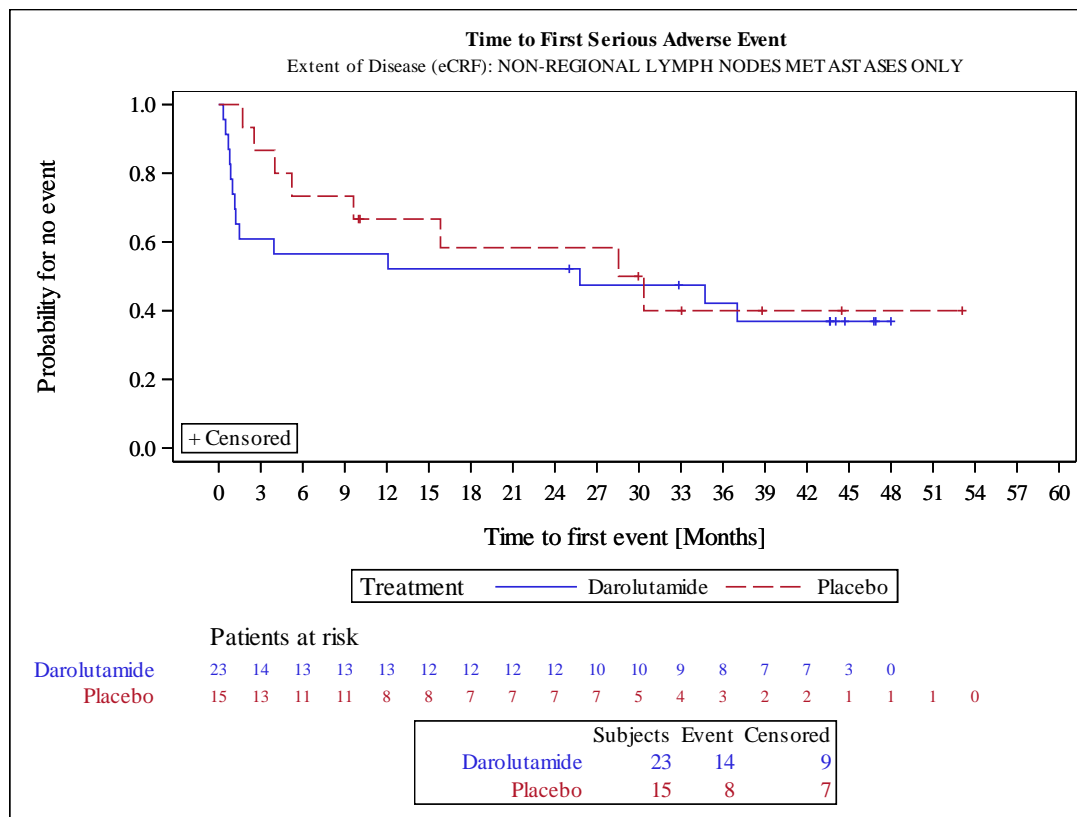


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

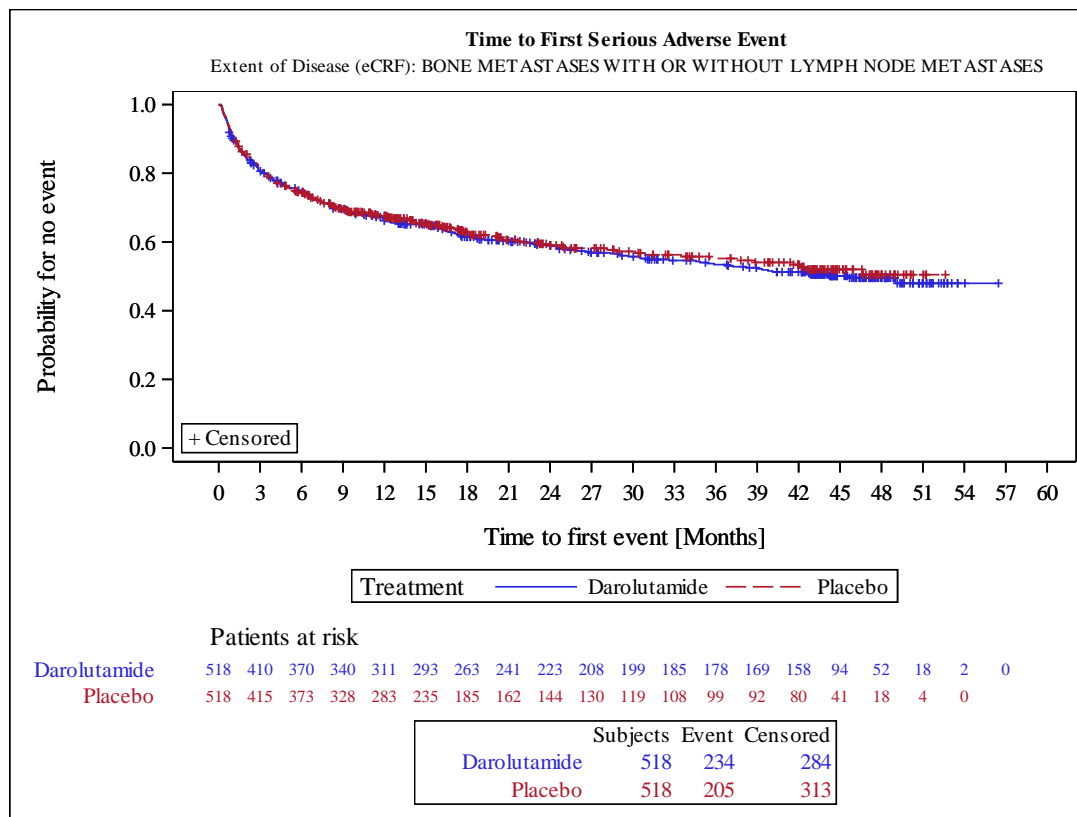


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

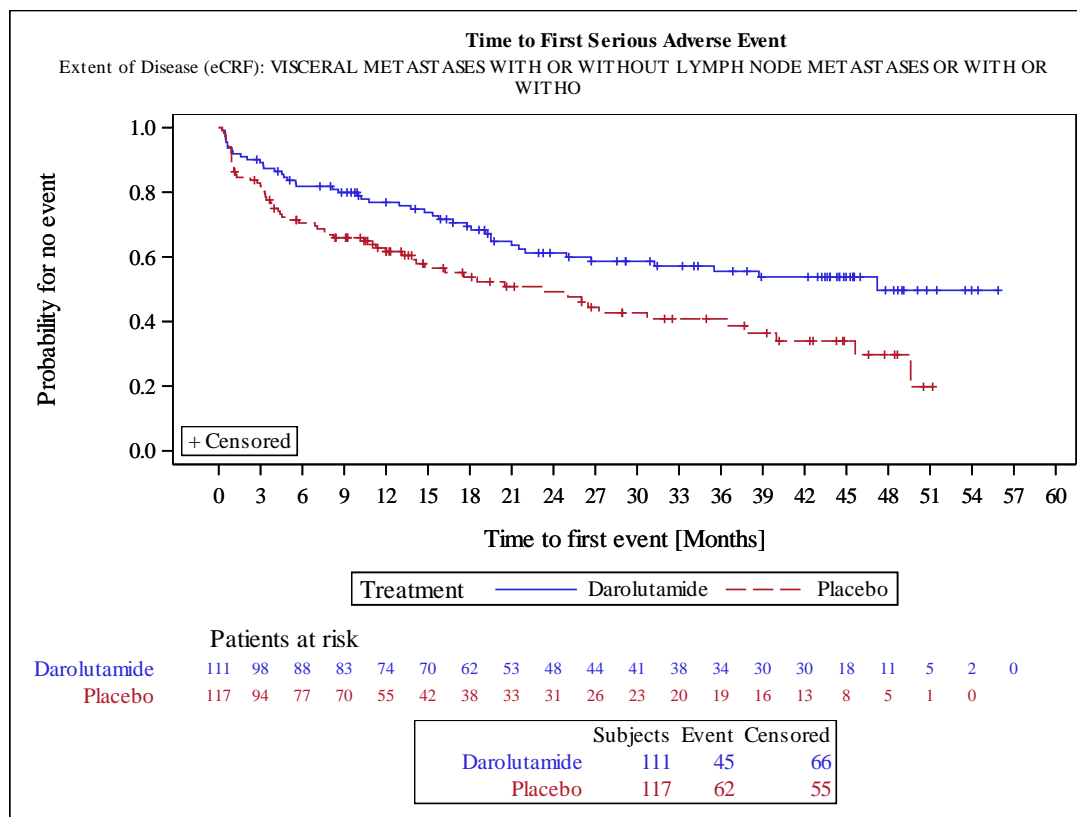


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

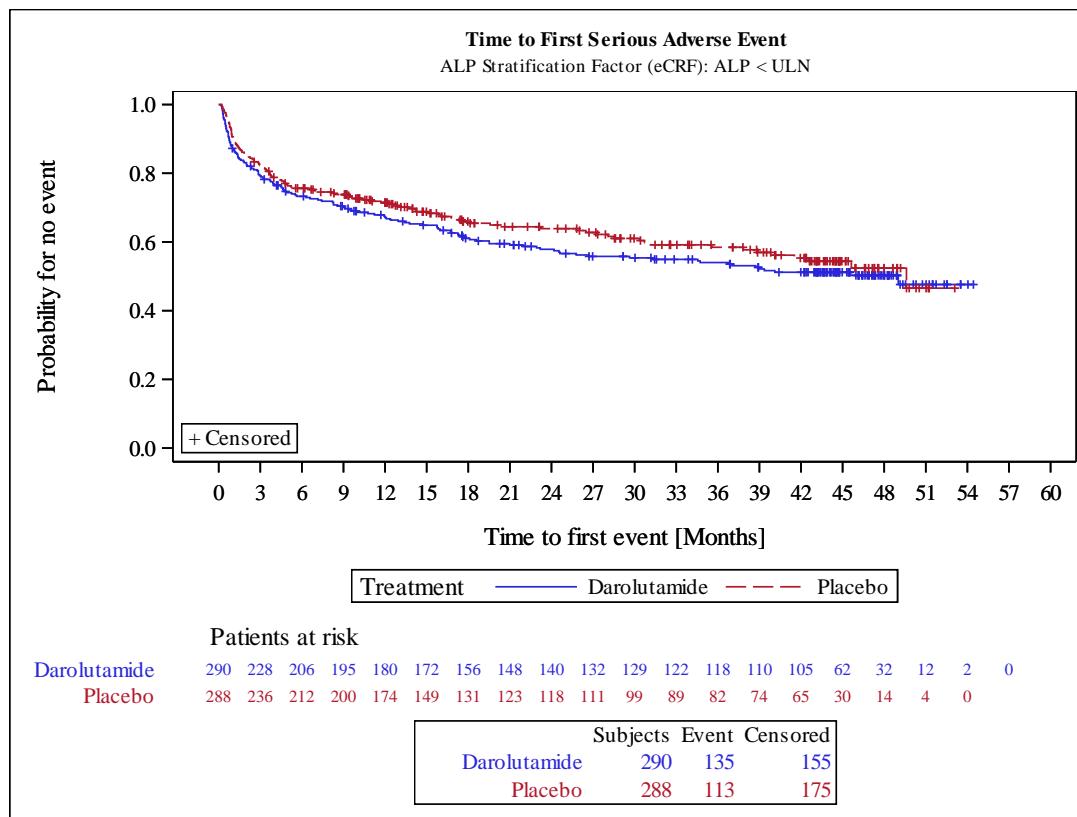


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

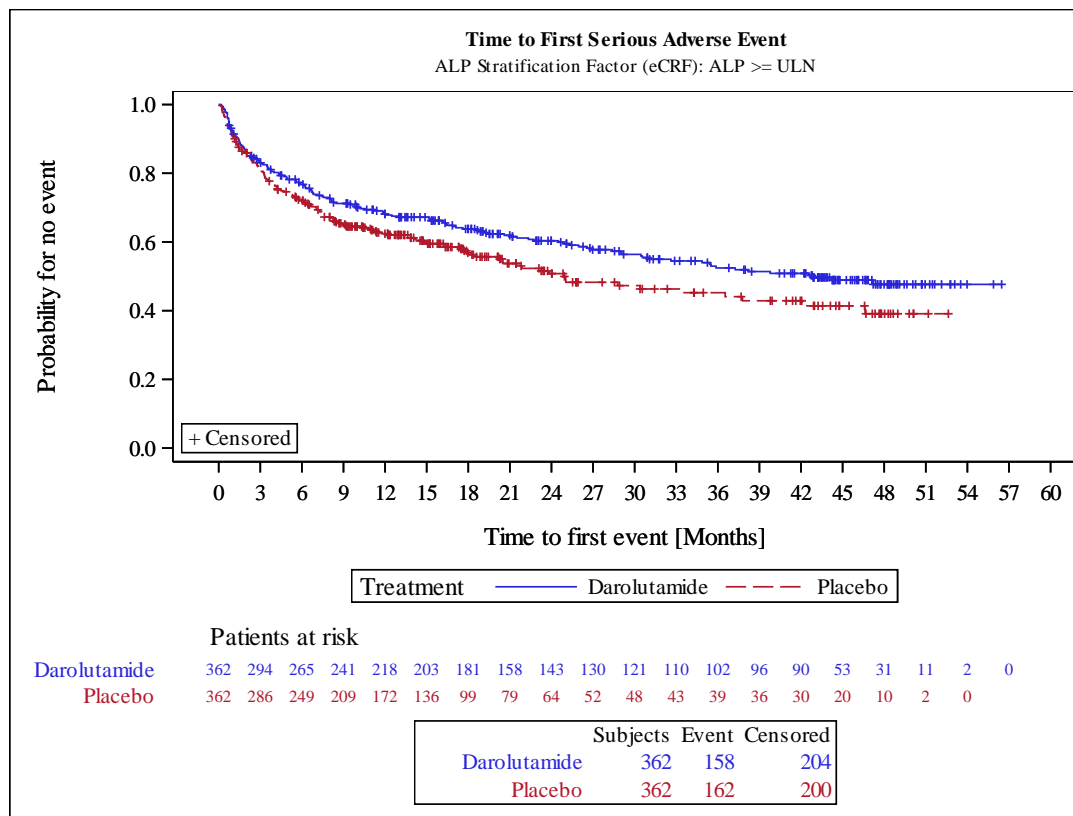


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final

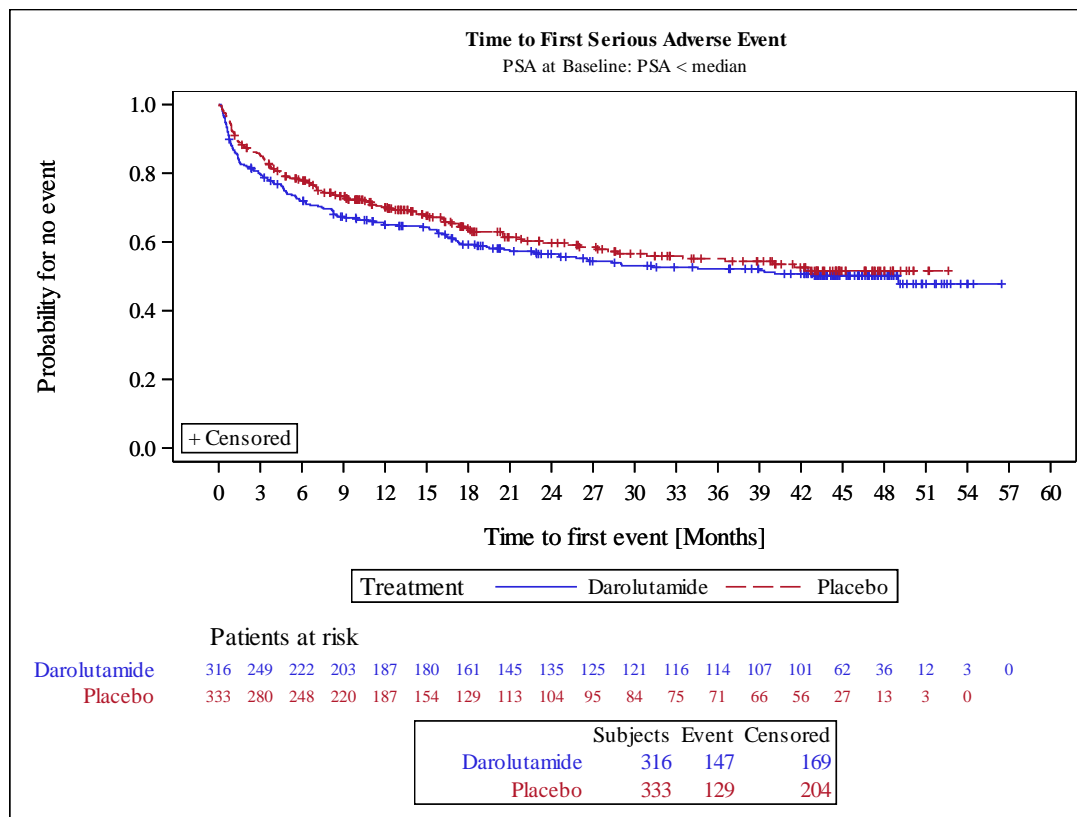


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



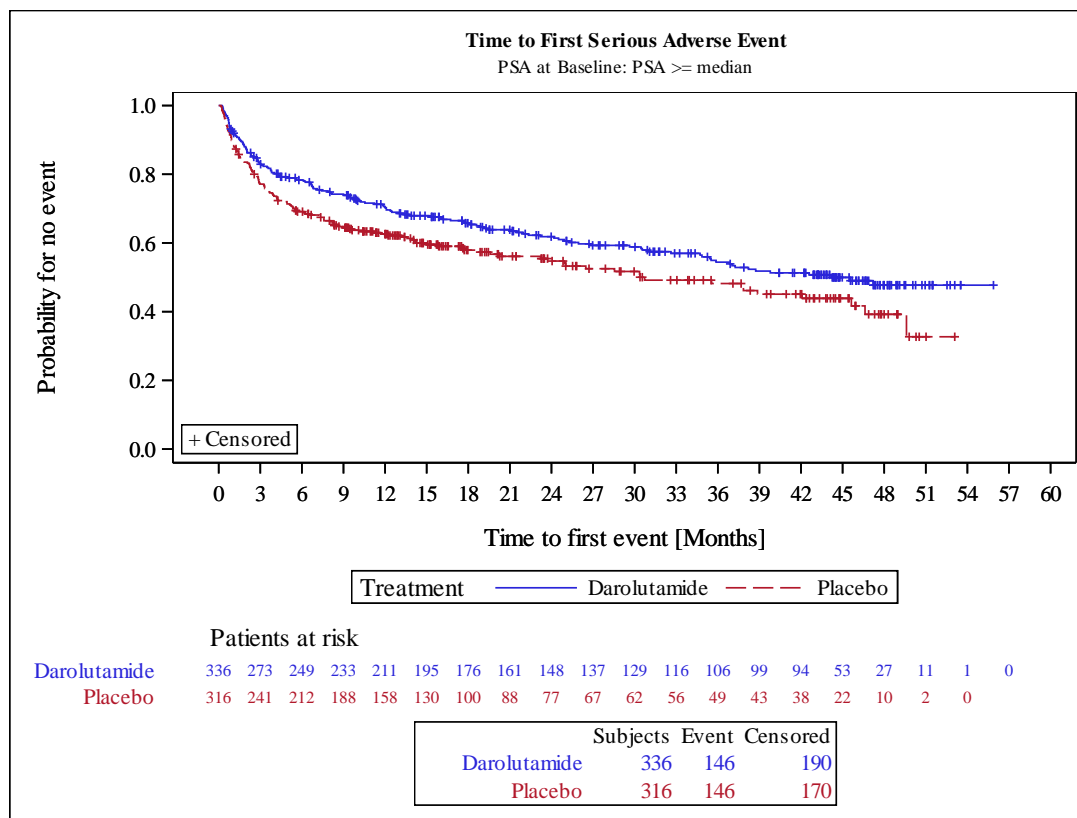
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.4  
 Summary of Serious Adverse Events (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final

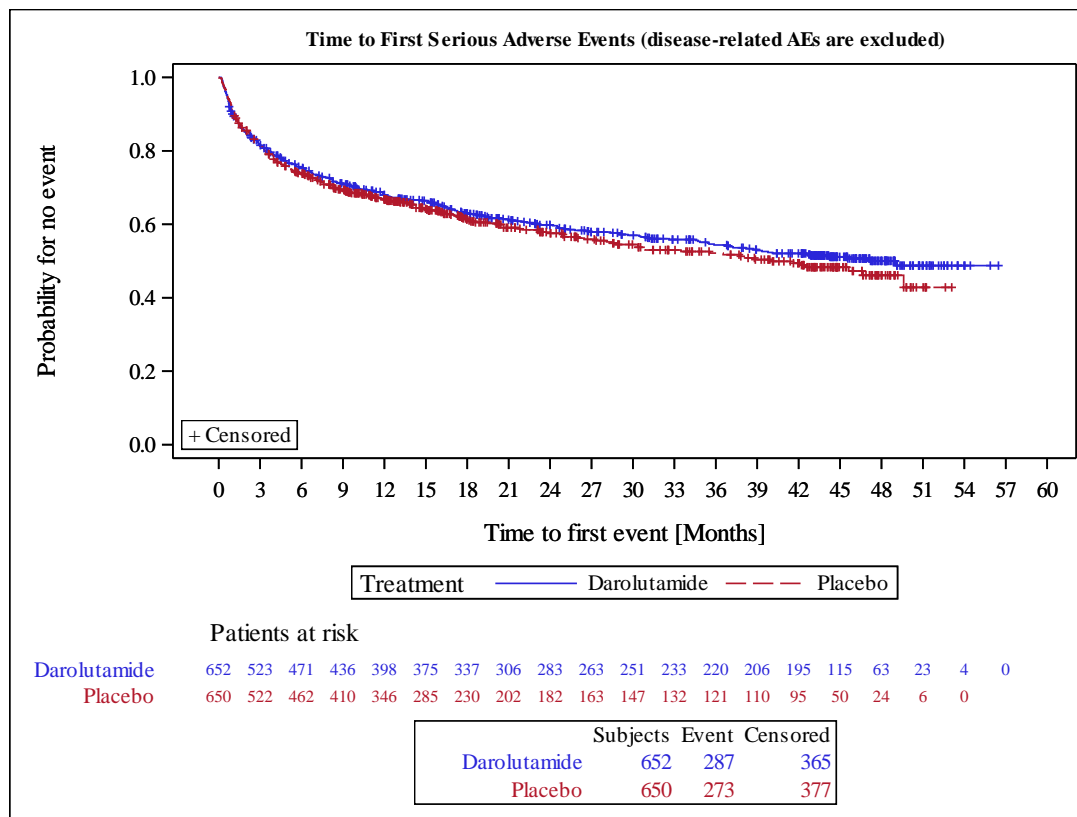
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	287 ( 44.0)	273 ( 42.0)
Number of censored patients, n (%)	365 ( 56.0)	377 ( 58.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	6.2 ( 4.4, 8.3)	5.2 ( 3.8, 7.3)
Median (95% CI)	49.0 (36.9, NE)	40.0 (28.8, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.929	
95% CI	0.786, 1.097	
p-value	0.3845	
Odds Ratio	1.086	
95% CI	0.872, 1.352	
p-value	0.4621	
Relative Risk	1.048	
95% CI	0.925, 1.188	
p-value	0.4622	
Risk Difference	0.020	
95% CI	-0.034, 0.074	
p-value	0.4619	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.4.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.5  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	460 ( 70.6)	439 ( 67.5)
Number of censored patients, n (%)	192 ( 29.4)	211 ( 32.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Median (95% CI)	4.0 ( 3.1, 6.3)	3.9 ( 2.9, 5.7)
75%-ile (95% CI)	46.5 (35.9, NE)	46.6 (36.9, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.975	
95% CI	0.855, 1.111	
p-value	0.6989	
Odds Ratio	1.152	
95% CI	0.910, 1.457	
p-value	0.2397	
Relative Risk	1.045	
95% CI	0.971, 1.124	
p-value	0.2399	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.020, 0.080	
p-value	0.2393	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.5.1  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0394
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	21/ 23 ( 91.3)	11/ 15 ( 73.3)	1.788	( 0.848, 3.770)	0.1203	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	369/518 ( 71.2)	345/518 ( 66.6)	1.014	( 0.875, 1.175)	0.8514	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	70/111 ( 63.1)	83/117 ( 70.9)	0.711	( 0.517, 0.979)	0.0353	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2511
ALP < ULN	202/290 ( 69.7)	184/288 ( 63.9)	1.058	( 0.866, 1.293)	0.5764	
ALP >= ULN	258/362 ( 71.3)	255/362 ( 70.4)	0.910	( 0.765, 1.082)	0.2852	
Age (years)						0.0521
<65	144/243 ( 59.3)	148/232 ( 63.8)	0.837	( 0.665, 1.053)	0.1271	
65-74	231/303 ( 76.2)	200/305 ( 65.6)	1.153	( 0.954, 1.394)	0.1374	
>=75	85/106 ( 80.2)	91/113 ( 80.5)	0.847	( 0.630, 1.139)	0.2687	
Race						0.1589
White	219/345 ( 63.5)	214/331 ( 64.7)	0.854	( 0.707, 1.032)	0.1011	
Asian	194/232 ( 83.6)	187/243 ( 77.0)	1.092	( 0.893, 1.335)	0.3874	
Black or African American	19/ 26 ( 73.1)	17/ 28 ( 60.7)	0.813	( 0.409, 1.615)	0.5525	
Other or not reported	28/ 49 ( 57.1)	21/ 48 ( 43.8)	1.562	( 0.886, 2.753)	0.1186	
Geographical region						0.2645
North America	84/125 ( 67.2)	79/117 ( 67.5)	0.804	( 0.588, 1.098)	0.1664	
Asia Pacific	193/230 ( 83.9)	187/242 ( 77.3)	1.097	( 0.897, 1.341)	0.3658	
Rest of the World	183/297 ( 61.6)	173/291 ( 59.5)	0.955	( 0.775, 1.176)	0.6653	
PSA at Baseline						0.6378
PSA < median	223/316 ( 70.6)	221/333 ( 66.4)	1.004	( 0.833, 1.209)	0.9694	
PSA >= median	237/336 ( 70.5)	218/316 ( 69.0)	0.937	( 0.779, 1.126)	0.4869	
ECOG at Baseline						0.8469
0	322/466 ( 69.1)	307/461 ( 66.6)	0.980	( 0.838, 1.146)	0.8012	
1	138/186 ( 74.2)	132/187 ( 70.6)	0.950	( 0.748, 1.206)	0.6712	
Gleason score						0.1156
<8	76/122 ( 62.3)	78/118 ( 66.1)	0.792	( 0.577, 1.088)	0.1479	
>=8	368/506 ( 72.7)	347/512 ( 67.8)	1.047	( 0.904, 1.212)	0.5417	
Metastases at initial diagnosis						0.9538
Yes	394/559 ( 70.5)	377/562 ( 67.1)	0.975	( 0.846, 1.123)	0.7252	
No	62/ 86 ( 72.1)	58/ 82 ( 70.7)	0.979	( 0.684, 1.401)	0.9071	
High volume disease						0.1145
Yes	346/498 ( 69.5)	345/506 ( 68.2)	0.918	( 0.791, 1.066)	0.2604	
No	114/154 ( 74.0)	94/144 ( 65.3)	1.181	( 0.898, 1.553)	0.2312	
High risk disease						0.8059
Yes	325/453 ( 71.7)	313/457 ( 68.5)	0.982	( 0.841, 1.148)	0.8227	
No	135/199 ( 67.8)	126/193 ( 65.3)	0.965	( 0.756, 1.230)	0.7709	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.5.1  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

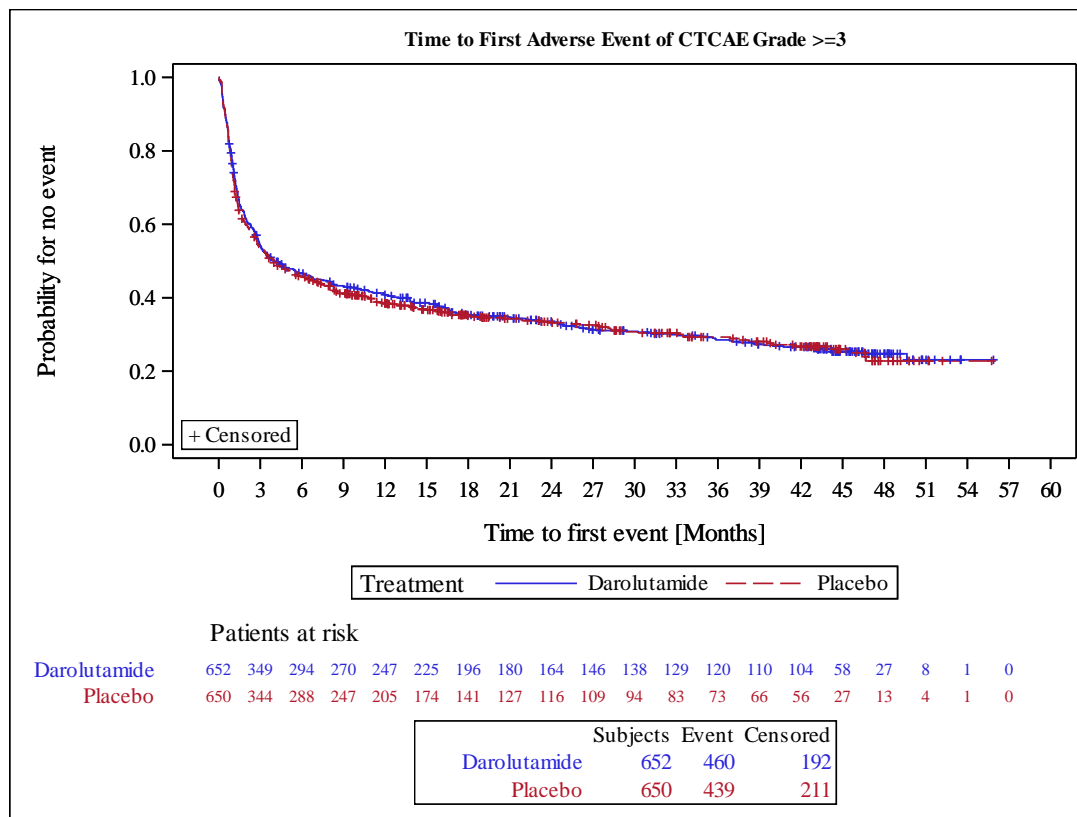
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.2484
Yes	329/469 ( 70.1)	317/480 ( 66.0)	1.016	( 0.871, 1.186)	0.8407	
No	131/183 ( 71.6)	122/170 ( 71.8)	0.868	( 0.677, 1.112)	0.2601	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

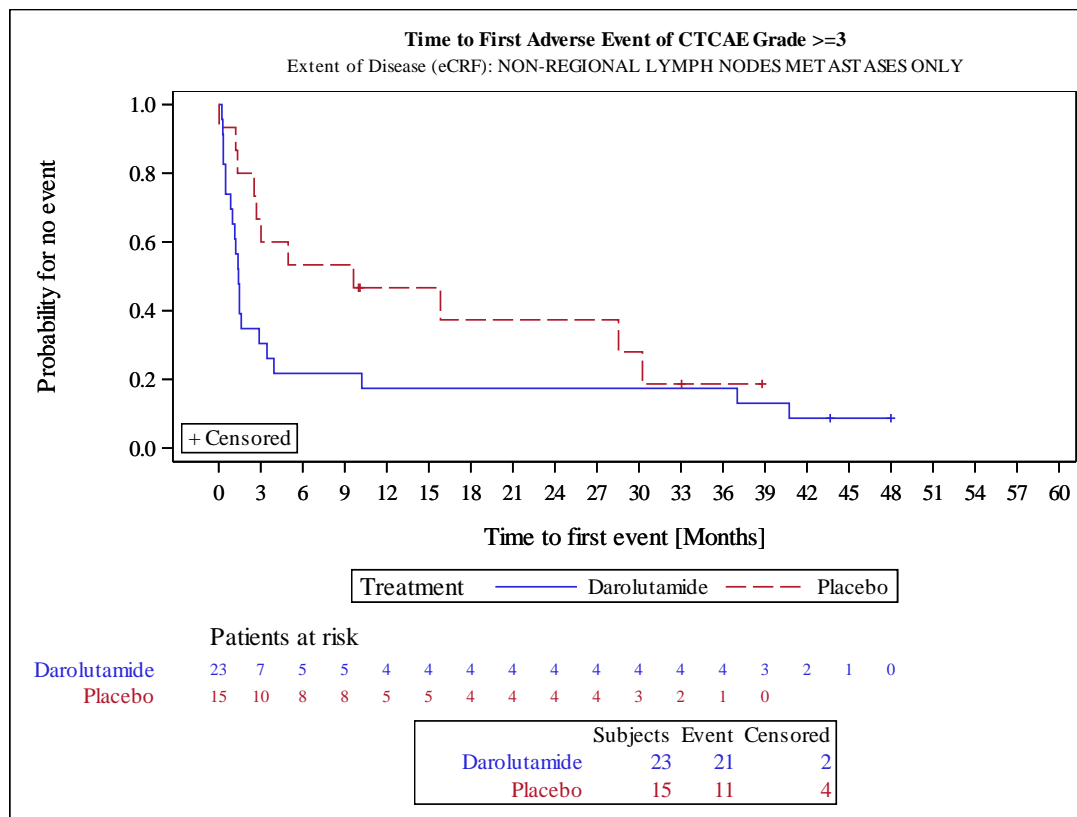


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final



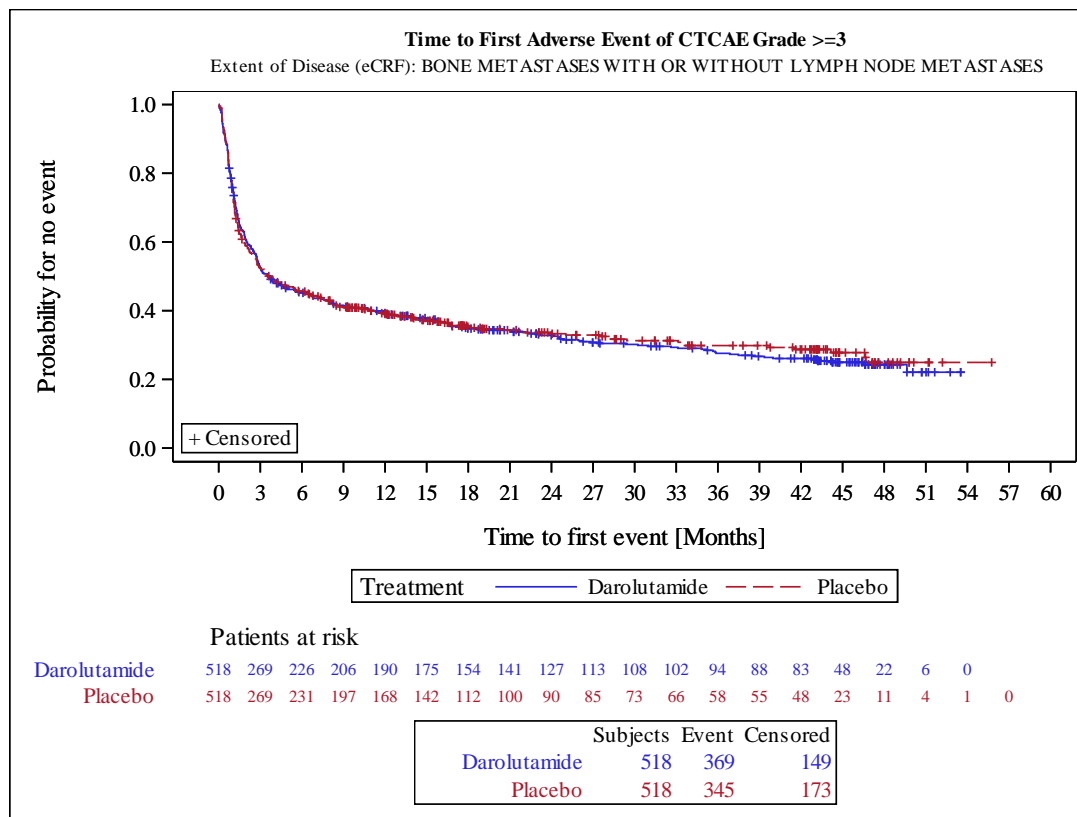
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final

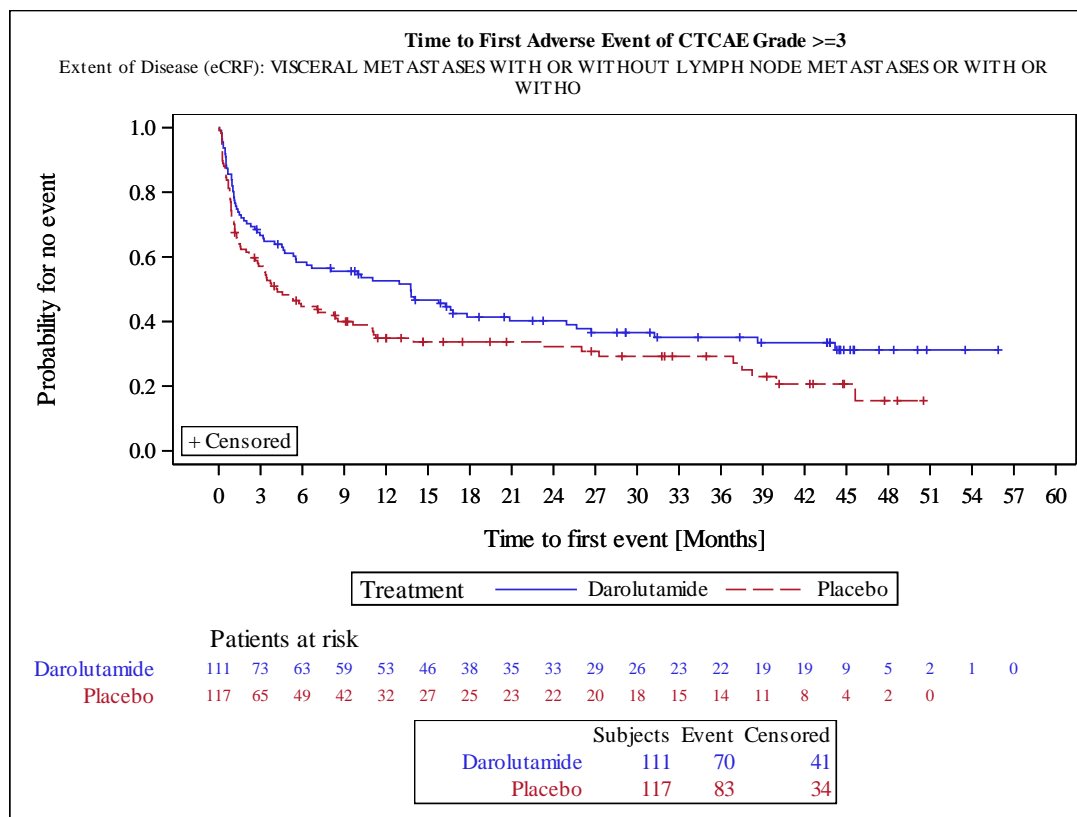


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.6

Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 (disease-related AEs are excluded)  
(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	457 ( 70.1)	439 ( 67.5)
Number of censored patients, n (%)	195 ( 29.9)	211 ( 32.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Median (95% CI)	4.0 ( 3.1, 6.3)	3.9 ( 2.9, 5.7)
75%-ile (95% CI)	49.6 (37.0, NE)	46.6 (36.9, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.969	
95% CI	0.850, 1.105	
p-value	0.6349	
Odds Ratio	1.126	
95% CI	0.891, 1.424	
p-value	0.3201	
Relative Risk	1.038	
95% CI	0.965, 1.117	
p-value	0.3202	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.025, 0.076	
p-value	0.3198	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, PT: Preferred term

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

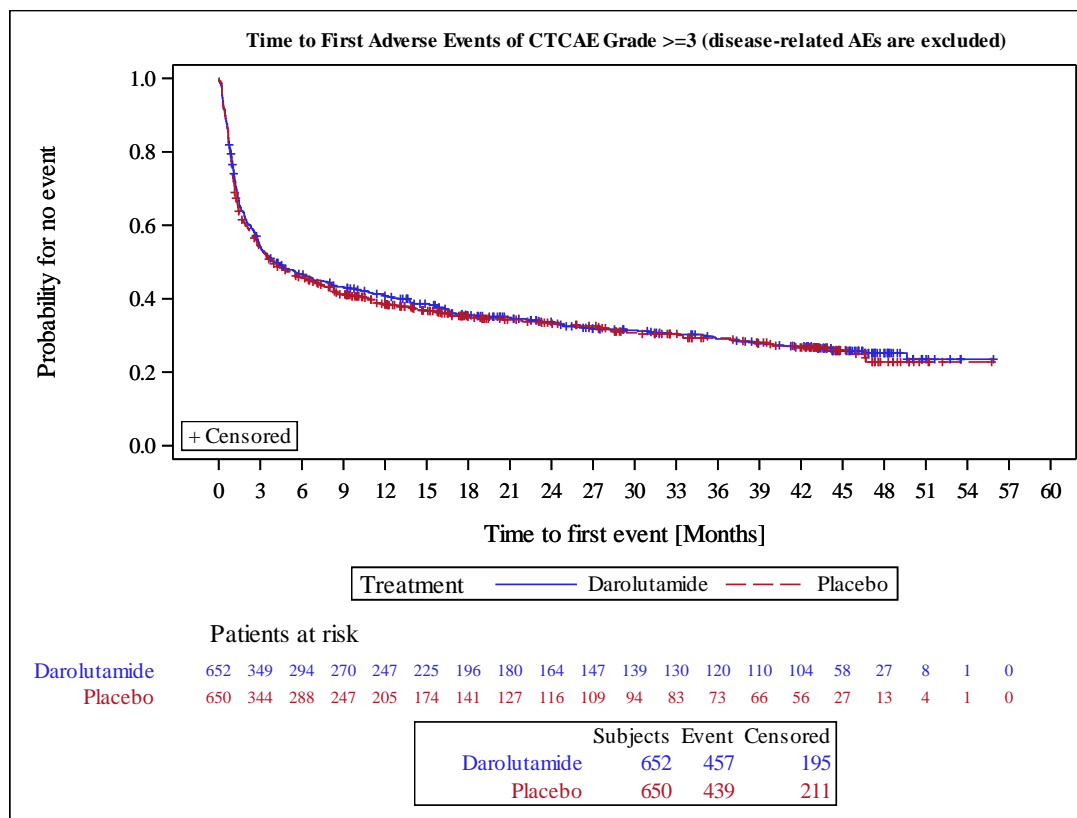
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.6.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 (disease-related AEs are excluded)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 Excluded PTs for participants without additional primary malignancy: Tumour pain, Cancer pain, Prostate cancer, Metastases to central nervous system, Metastases to lung, Tumour compression, Radical prostatectomy.  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.7  
 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3  
 (safety analysis set)

Final

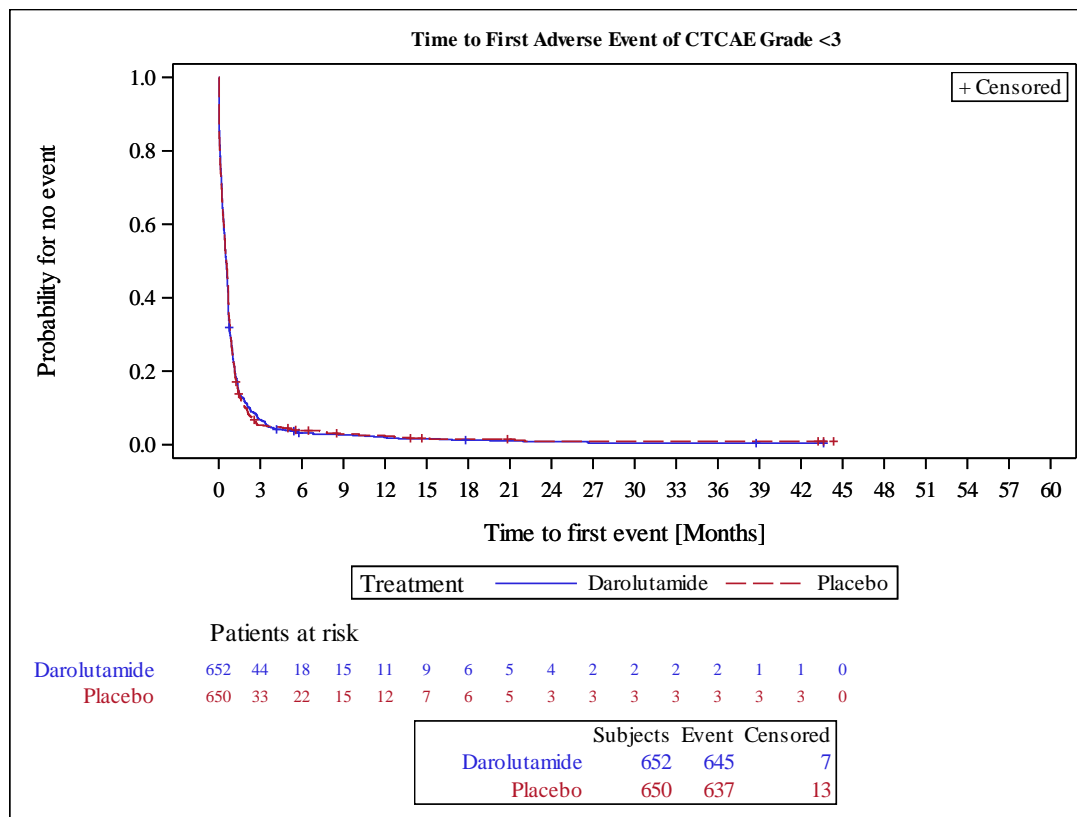
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	645 ( 98.9)	637 ( 98.0)
Number of censored patients, n (%)	7 ( 1.1)	13 ( 2.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	0.5 ( 0.5, 0.6)	0.6 ( 0.5, 0.6)
75%-ile (95% CI)	1.0 ( 0.9, 1.1)	1.0 ( 0.9, 1.1)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.998	
95% CI	0.895, 1.114	
p-value	0.9736	
Odds Ratio	1.880	
95% CI	0.745, 4.744	
p-value	0.1810	
Relative Risk	1.009	
95% CI	0.996, 1.023	
p-value	0.1747	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.004, 0.023	
p-value	0.1740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.7.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.8  
 Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug  
 (safety analysis set)

Final

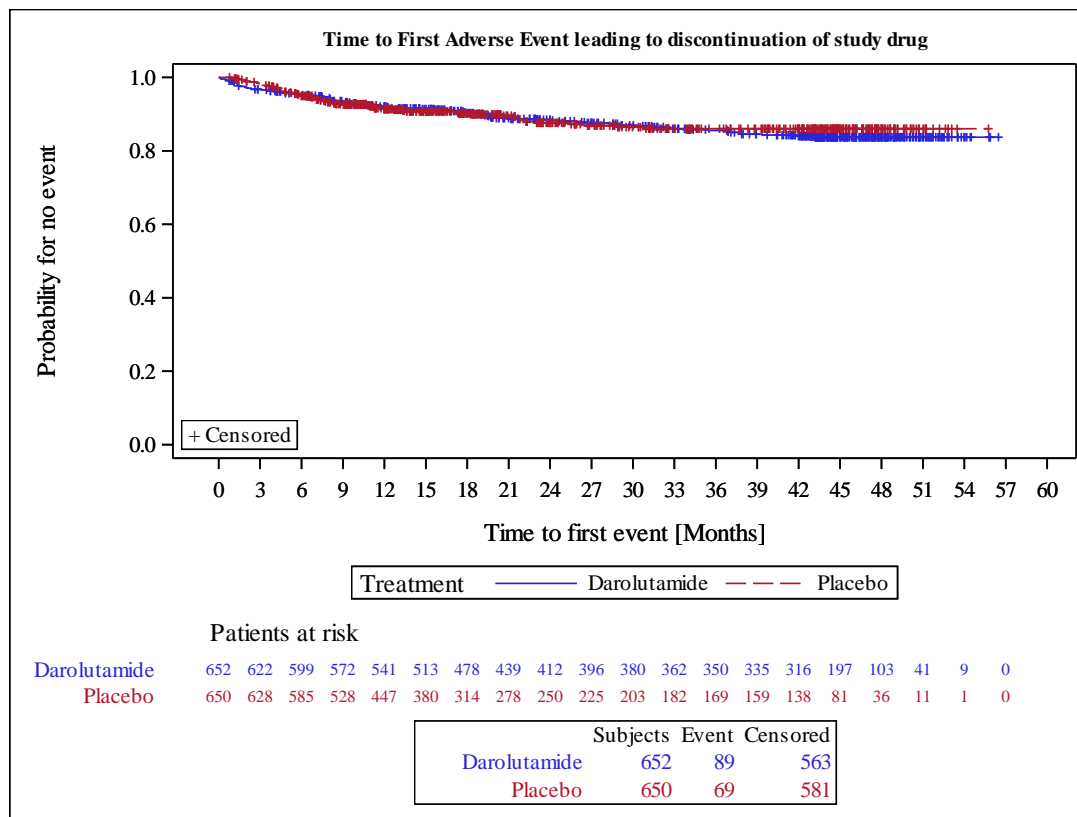
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	89 ( 13.7)	69 ( 10.6)
Number of censored patients, n (%)	563 ( 86.3)	581 ( 89.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.062	
95% CI	0.773, 1.457	
p-value	0.7105	
Odds Ratio	1.331	
95% CI	0.952, 1.861	
p-value	0.0943	
Relative Risk	1.286	
95% CI	0.957, 1.727	
p-value	0.0948	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.005, 0.066	
p-value	0.0932	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.8.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.9

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	124 ( 19.0)	114 ( 17.5)
Number of censored patients, n (%)	528 ( 81.0)	536 ( 82.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (43.2, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.961	
95% CI	0.744, 1.241	
p-value	0.7590	
Odds Ratio	1.104	
95% CI	0.833, 1.463	
p-value	0.4898	
Relative Risk	1.084	
95% CI	0.862, 1.365	
p-value	0.4899	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.027, 0.057	
p-value	0.4896	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.9.1

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.5053
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	8/ 23 ( 34.8)	2/ 15 ( 13.3)	2.068	( 0.437, 9.793)	0.3496	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	96/518 ( 18.5)	91/518 ( 17.6)	0.950	( 0.712, 1.268)	0.7298	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	20/111 ( 18.0)	21/117 ( 17.9)	0.870	( 0.470, 1.610)	0.6566	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0619
ALP < ULN	55/290 ( 19.0)	39/288 ( 13.5)	1.290	( 0.854, 1.946)	0.2246	
ALP >= ULN	69/362 ( 19.1)	75/362 ( 20.7)	0.782	( 0.562, 1.088)	0.1437	
Age (years)						0.1961
<65	37/243 ( 15.2)	25/232 ( 10.8)	1.217	( 0.730, 2.028)	0.4503	
65-74	61/303 ( 20.1)	53/305 ( 17.4)	1.055	( 0.729, 1.528)	0.7742	
>=75	26/106 ( 24.5)	36/113 ( 31.9)	0.673	( 0.405, 1.118)	0.1236	
Race						0.7217
White	60/345 ( 17.4)	60/331 ( 18.1)	0.805	( 0.561, 1.154)	0.2367	
Asian	49/232 ( 21.1)	41/243 ( 16.9)	1.191	( 0.785, 1.805)	0.4093	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	7/ 28 ( 25.0)	0.939	( 0.333, 2.648)	0.9052	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	6/ 48 ( 12.5)	1.097	( 0.368, 3.268)	0.8678	
Geographical region						0.2721
North America	27/125 ( 21.6)	19/117 ( 16.2)	1.122	( 0.620, 2.031)	0.7033	
Asia Pacific	49/230 ( 21.3)	41/242 ( 16.9)	1.207	( 0.796, 1.830)	0.3734	
Rest of the World	48/297 ( 16.2)	54/291 ( 18.6)	0.727	( 0.492, 1.075)	0.1089	
PSA at Baseline						0.0805
PSA < median	62/316 ( 19.6)	49/333 ( 14.7)	1.200	( 0.824, 1.748)	0.3418	
PSA >= median	62/336 ( 18.5)	65/316 ( 20.6)	0.779	( 0.549, 1.107)	0.1622	
ECOG at Baseline						0.5785
0	81/466 ( 17.4)	71/461 ( 15.4)	1.011	( 0.734, 1.392)	0.9487	
1	43/186 ( 23.1)	43/187 ( 23.0)	0.865	( 0.565, 1.324)	0.5053	
Gleason score						0.2263
<8	20/122 ( 16.4)	25/118 ( 21.2)	0.658	( 0.364, 1.186)	0.1607	
>=8	98/506 ( 19.4)	86/512 ( 16.8)	1.045	( 0.781, 1.398)	0.7671	
Metastases at initial diagnosis						0.7626
Yes	108/559 ( 19.3)	97/562 ( 17.3)	0.995	( 0.755, 1.311)	0.9726	
No	15/ 86 ( 17.4)	15/ 82 ( 18.3)	0.844	( 0.411, 1.731)	0.6428	
High volume disease						0.2590
Yes	93/498 ( 18.7)	93/506 ( 18.4)	0.890	( 0.667, 1.189)	0.4312	
No	31/154 ( 20.1)	21/144 ( 14.6)	1.269	( 0.728, 2.212)	0.3997	
High risk disease						0.7559
Yes	84/453 ( 18.5)	76/457 ( 16.6)	1.006	( 0.736, 1.375)	0.9692	
No	40/199 ( 20.1)	38/193 ( 19.7)	0.885	( 0.566, 1.382)	0.5909	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.9.1

Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug or docetaxel - Subgroup analysis (safety analysis set)

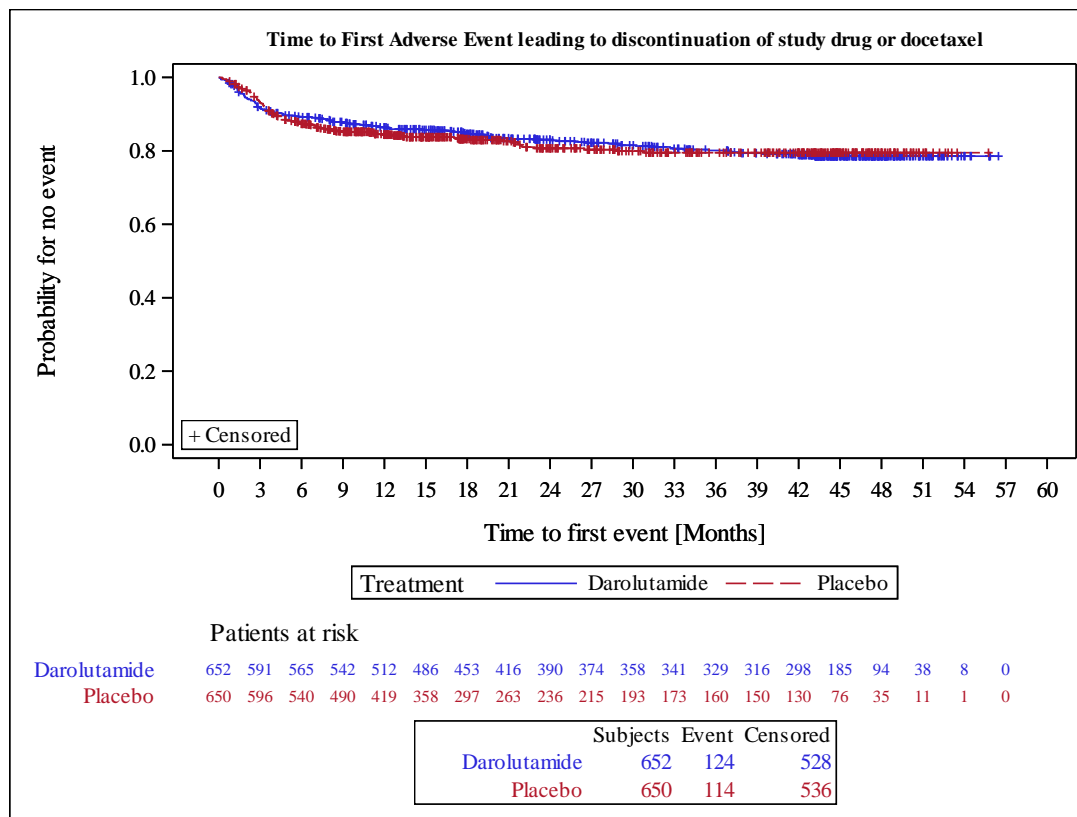
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6274
Yes	89/469 ( 19.0)	86/480 ( 17.9)	0.919	( 0.682, 1.238)	0.5793	
No	35/183 ( 19.1)	28/170 ( 16.5)	1.089	( 0.661, 1.794)	0.7358	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug or docetaxel  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.10  
 Summary of Adverse Events leading to discontinuation of docetaxel  
 (safety analysis set)

Final

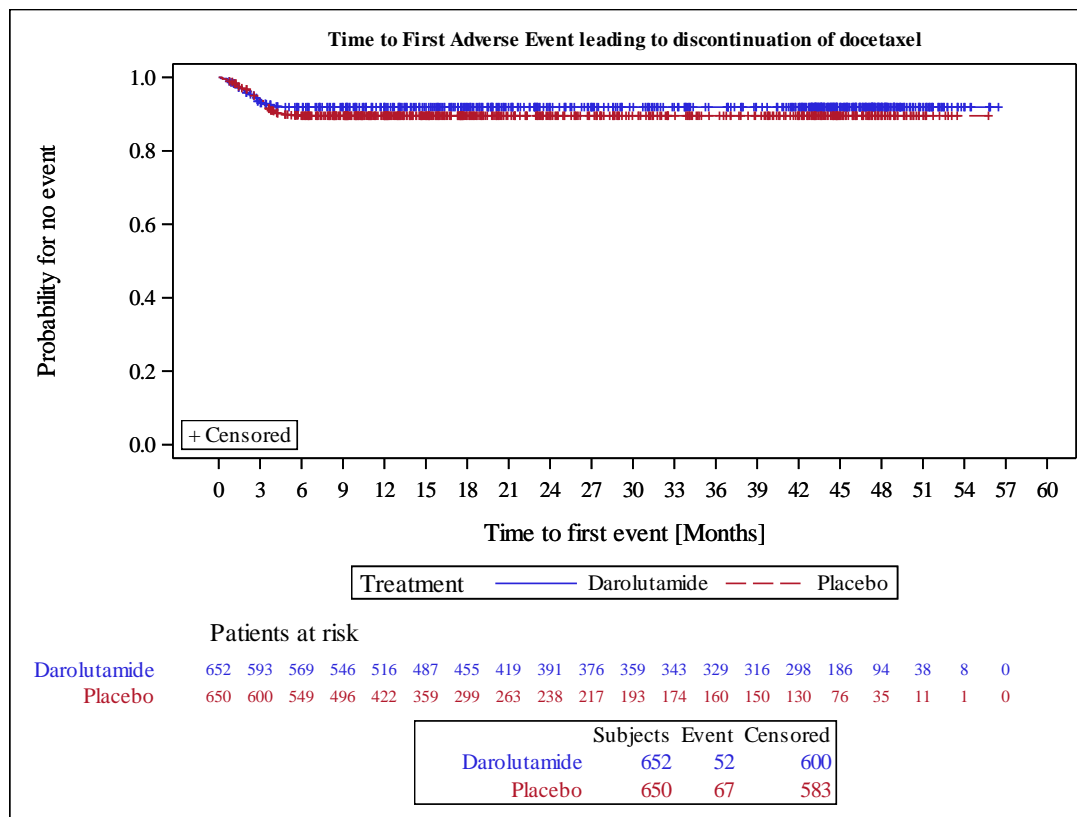
	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	52 ( 8.0)	67 ( 10.3)
Number of censored patients, n (%)	600 ( 92.0)	583 ( 89.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.778	
95% CI	0.541, 1.117	
p-value	0.1720	
Odds Ratio	0.754	
95% CI	0.516, 1.102	
p-value	0.1453	
Relative Risk	0.774	
95% CI	0.548, 1.093	
p-value	0.1457	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.055, 0.008	
p-value	0.1440	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.10.1  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of docetaxel  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	50 ( 7.7)	33 ( 5.1)
Number of censored patients, n (%)	602 ( 92.3)	617 ( 94.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.081	
95% CI	0.694, 1.686	
p-value	0.7278	
Odds Ratio	1.553	
95% CI	0.987, 2.444	
p-value	0.0573	
Relative Risk	1.511	
95% CI	0.987, 2.313	
p-value	0.0577	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.001, 0.052	
p-value	0.0552	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.8824
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	2/ 15 ( 13.3)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	43/518 ( 8.3)	25/518 ( 4.8)	1.272	( 0.773, 2.094)	0.3423	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	6/117 ( 5.1)	0.799	( 0.267, 2.388)	0.6867	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4627
ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	13/288 ( 4.5)	1.230	( 0.618, 2.448)	0.5554	
ALP >= ULN	28/362 ( 7.7)	20/362 ( 5.5)	0.994	( 0.554, 1.783)	0.9833	
Age (years)						0.2502
<65	17/243 ( 7.0)	14/232 ( 6.0)	0.759	( 0.372, 1.550)	0.4480	
65-74	24/303 ( 7.9)	17/305 ( 5.6)	1.084	( 0.579, 2.029)	0.8004	
>=75	9/106 ( 8.5)	2/113 ( 1.8)	3.611	( 0.769, 16.956)	0.0825	
Race						0.8163
White	31/345 ( 9.0)	19/331 ( 5.7)	1.169	( 0.657, 2.080)	0.5947	
Asian	14/232 ( 6.0)	9/243 ( 3.7)	1.099	( 0.472, 2.560)	0.8266	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	1/ 28 ( 3.6)	1.078	( 0.091, 12.805)	0.9526	
Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	4/ 48 ( 8.3)	0.476	( 0.104, 2.185)	0.3295	
Geographical region						0.2931
North America	15/125 ( 12.0)	5/117 ( 4.3)	2.037	( 0.728, 5.695)	0.1668	
Asia Pacific	14/230 ( 6.1)	9/242 ( 3.7)	1.124	( 0.483, 2.616)	0.7864	
Rest of the World	21/297 ( 7.1)	19/291 ( 6.5)	0.774	( 0.414, 1.446)	0.4206	
PSA at Baseline						0.1341
PSA < median	21/316 ( 6.6)	20/333 ( 6.0)	0.813	( 0.438, 1.508)	0.5100	
PSA >= median	29/336 ( 8.6)	12/316 ( 3.8)	1.600	( 0.811, 3.154)	0.1710	
ECCO at Baseline						0.2961
0	30/466 ( 6.4)	24/461 ( 5.2)	0.859	( 0.499, 1.478)	0.5823	
1	20/186 ( 10.8)	9/187 ( 4.8)	1.645	( 0.744, 3.634)	0.2141	
Gleason score						0.2330
<8	9/122 ( 7.4)	3/118 ( 2.5)	2.348	( 0.634, 8.698)	0.1881	
>=8	41/506 ( 8.1)	30/512 ( 5.9)	0.955	( 0.593, 1.540)	0.8522	
Metastases at initial diagnosis						0.3731
Yes	44/559 ( 7.9)	31/562 ( 5.5)	1.015	( 0.638, 1.616)	0.9494	
No	6/ 86 ( 7.0)	2/ 82 ( 2.4)	2.152	( 0.432, 10.708)	0.3378	
High volume disease						0.6112
Yes	40/498 ( 8.0)	25/506 ( 4.9)	1.152	( 0.695, 1.911)	0.5830	
No	10/154 ( 6.5)	8/144 ( 5.6)	0.862	( 0.338, 2.196)	0.7551	
High risk disease						0.7130
Yes	37/453 ( 8.2)	23/457 ( 5.0)	1.117	( 0.659, 1.893)	0.6817	
No	13/199 ( 6.5)	10/193 ( 5.2)	0.978	( 0.427, 2.239)	0.9573	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.7637
Yes	33/469 ( 7.0)	21/480 ( 4.4)	1.112	( 0.639, 1.934)	0.7071	
No	17/183 ( 9.3)	12/170 ( 7.1)	1.019	( 0.484, 2.145)	0.9594	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

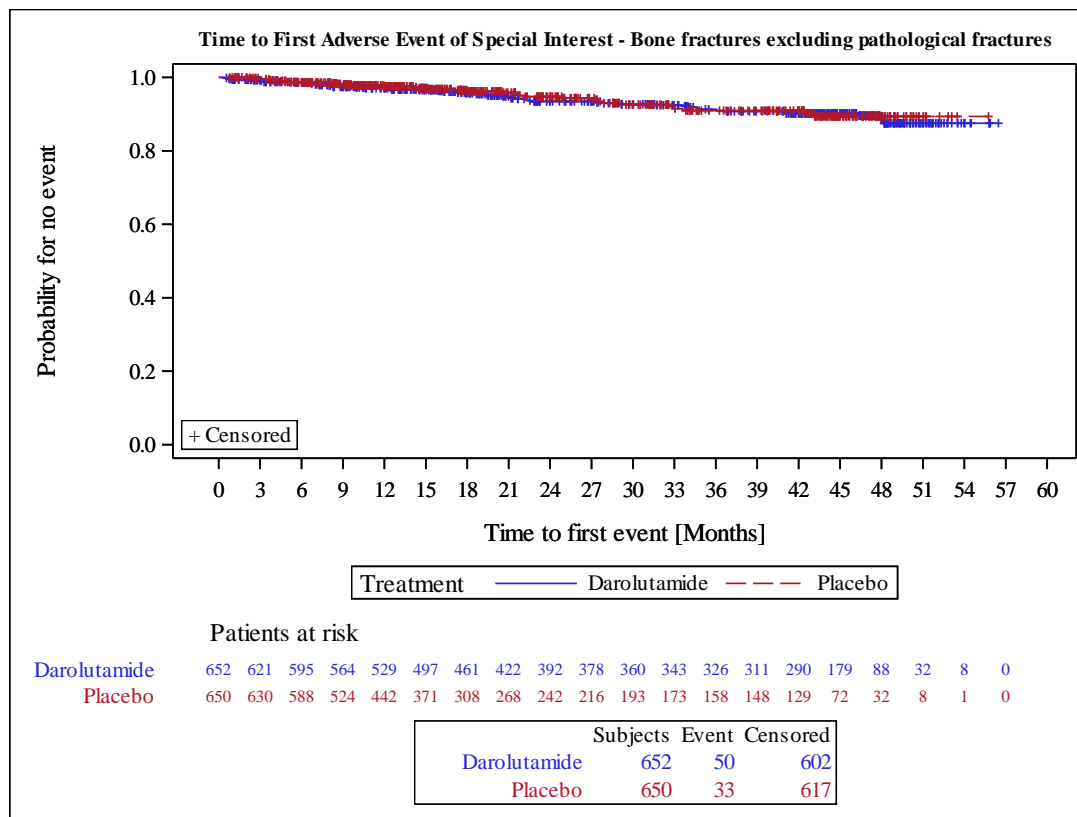
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.2

Summary of Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	100 ( 15.3)	94 ( 14.5)
Number of censored patients, n (%)	552 ( 84.7)	556 ( 85.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE (44.2, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.890	
95% CI	0.670, 1.181	
p-value	0.4208	
Odds Ratio	1.072	
95% CI	0.790, 1.454	
p-value	0.6572	
Relative Risk	1.061	
95% CI	0.818, 1.375	
p-value	0.6573	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.030, 0.047	
p-value	0.6572	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0446
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	9/ 23 ( 39.1)	1/ 15 ( 6.7)	5.872	( 0.742, 46.443)	0.0558	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	70/518 ( 13.5)	79/518 ( 15.3)	0.741	( 0.536, 1.025)	0.0689	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	21/111 ( 18.9)	14/117 ( 12.0)	1.352	( 0.685, 2.666)	0.3822	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6031
ALP < ULN	45/290 ( 15.5)	46/288 ( 16.0)	0.825	( 0.546, 1.247)	0.3608	
ALP >= ULN	55/362 ( 15.2)	48/362 ( 13.3)	0.949	( 0.642, 1.404)	0.7949	
Age (years)						0.4908
<65	31/243 ( 12.8)	33/232 ( 14.2)	0.699	( 0.426, 1.146)	0.1535	
65-74	51/303 ( 16.8)	42/305 ( 13.8)	1.067	( 0.708, 1.610)	0.7547	
>=75	18/106 ( 17.0)	19/113 ( 16.8)	0.872	( 0.456, 1.670)	0.6798	
Race						0.2006
White	43/345 ( 12.5)	45/331 ( 13.6)	0.744	( 0.488, 1.134)	0.1673	
Asian	46/232 ( 19.8)	39/243 ( 16.0)	1.100	( 0.717, 1.689)	0.6609	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	7/ 28 ( 25.0)	0.474	( 0.138, 1.629)	0.2255	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	3/ 48 ( 6.3)	1.947	( 0.498, 7.605)	0.3292	
Geographical region						0.1921
North America	22/125 ( 17.6)	28/117 ( 23.9)	0.589	( 0.335, 1.036)	0.0628	
Asia Pacific	45/230 ( 19.6)	39/242 ( 16.1)	1.090	( 0.709, 1.677)	0.6927	
Rest of the World	33/297 ( 11.1)	27/291 ( 9.3)	0.959	( 0.574, 1.602)	0.8733	
PSA at Baseline						0.1091
PSA < median	39/316 ( 12.3)	50/333 ( 15.0)	0.706	( 0.463, 1.075)	0.1030	
PSA >= median	61/336 ( 18.2)	44/316 ( 13.9)	1.066	( 0.721, 1.577)	0.7466	
ECCO at Baseline						0.2545
0	63/466 ( 13.5)	67/461 ( 14.5)	0.784	( 0.554, 1.108)	0.1659	
1	37/186 ( 19.9)	27/187 ( 14.4)	1.151	( 0.698, 1.898)	0.5822	
Gleason score						0.7341
<8	24/122 ( 19.7)	24/118 ( 20.3)	0.820	( 0.465, 1.446)	0.4911	
>=8	72/506 ( 14.2)	67/512 ( 13.1)	0.911	( 0.651, 1.273)	0.5843	
Metastases at initial diagnosis						0.5756
Yes	90/559 ( 16.1)	81/562 ( 14.4)	0.939	( 0.694, 1.271)	0.6846	
No	10/ 86 ( 11.6)	11/ 82 ( 13.4)	0.732	( 0.309, 1.732)	0.4761	
High volume disease						0.3770
Yes	69/498 ( 13.9)	71/506 ( 14.0)	0.833	( 0.597, 1.164)	0.2835	
No	31/154 ( 20.1)	23/144 ( 16.0)	1.075	( 0.625, 1.847)	0.7927	
High risk disease						0.3464
Yes	61/453 ( 13.5)	63/457 ( 13.8)	0.798	( 0.559, 1.138)	0.2119	
No	39/199 ( 19.6)	31/193 ( 16.1)	1.079	( 0.672, 1.731)	0.7523	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.2.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

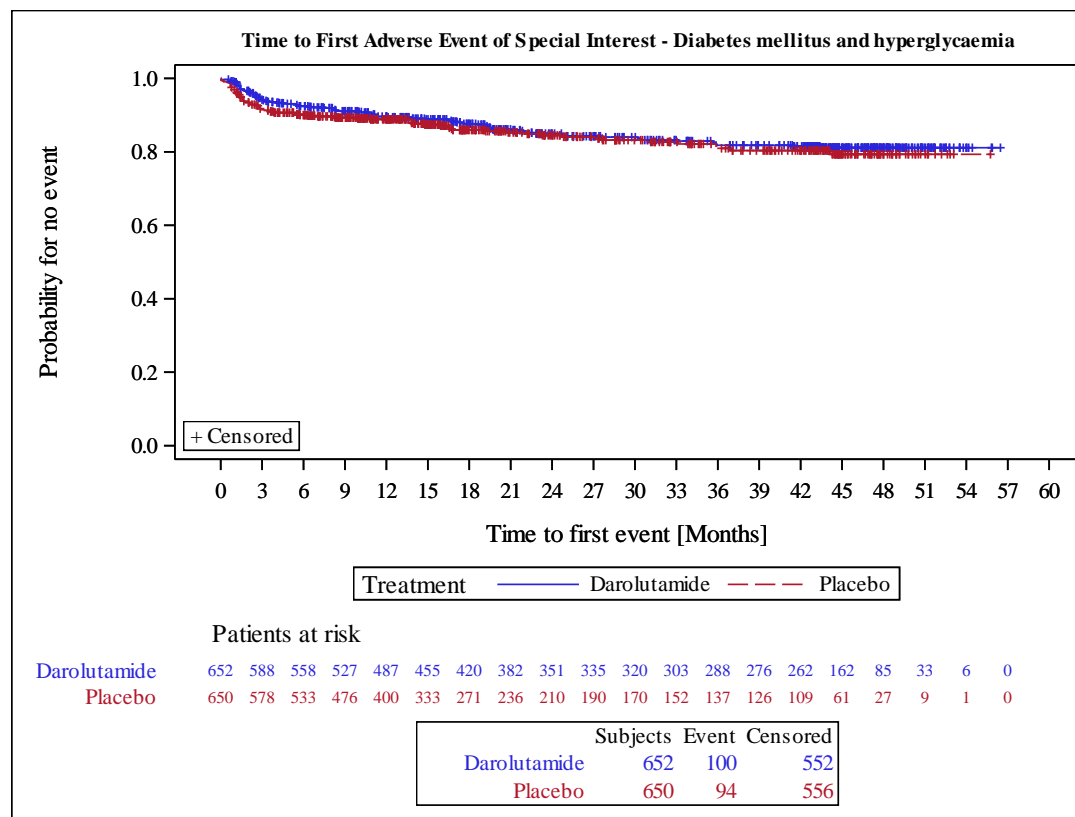
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.8153
Yes	65/469 ( 13.9)	61/480 ( 12.7)	0.894	( 0.628, 1.271)	0.5330	
No	35/183 ( 19.1)	33/170 ( 19.4)	0.865	( 0.537, 1.394)	0.5511	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

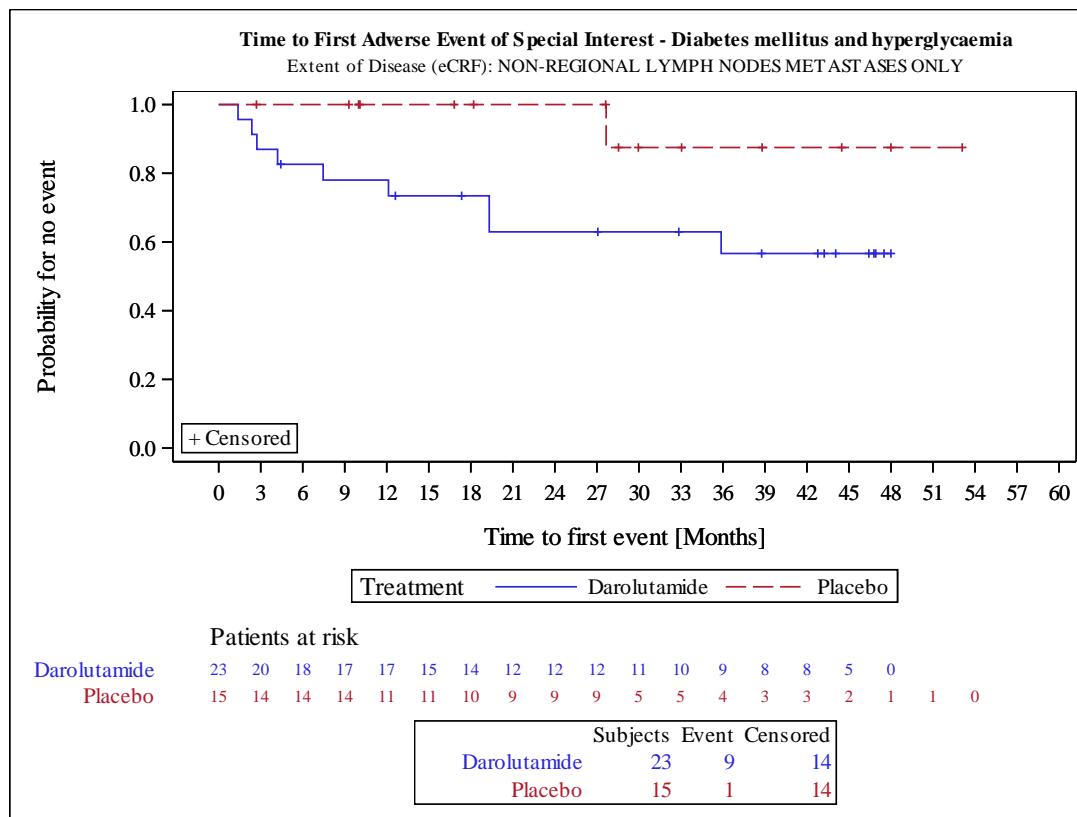


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

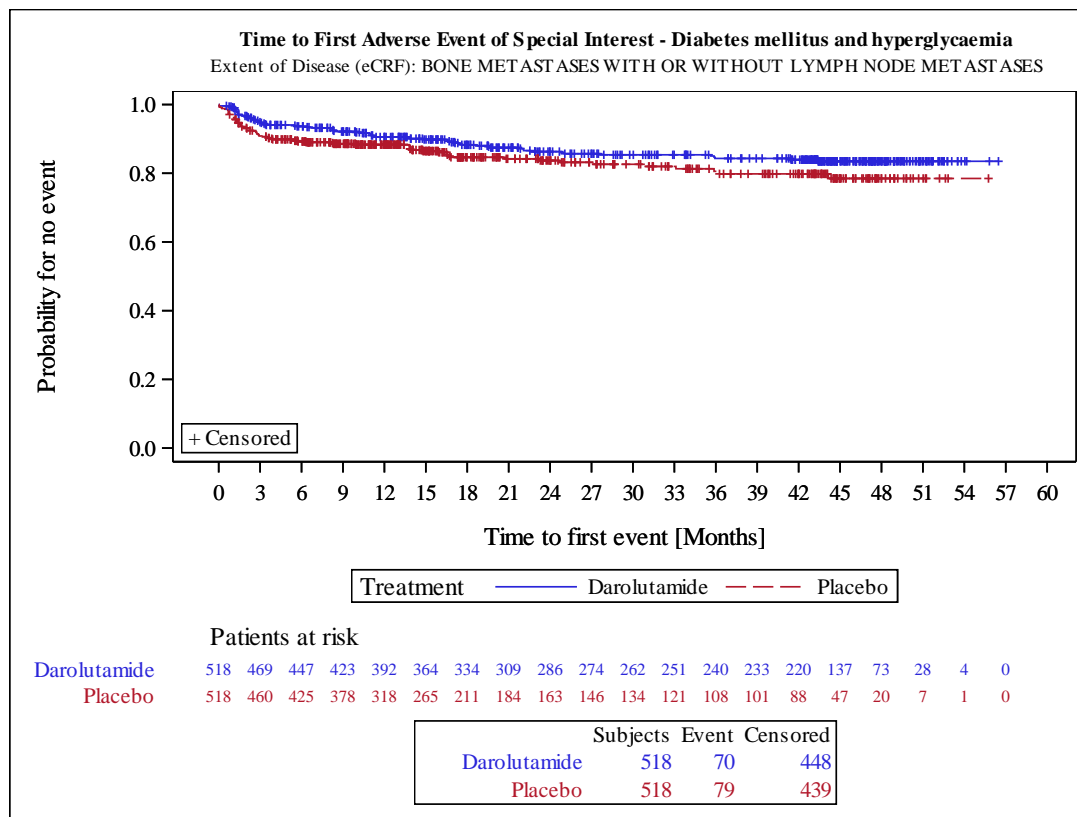


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



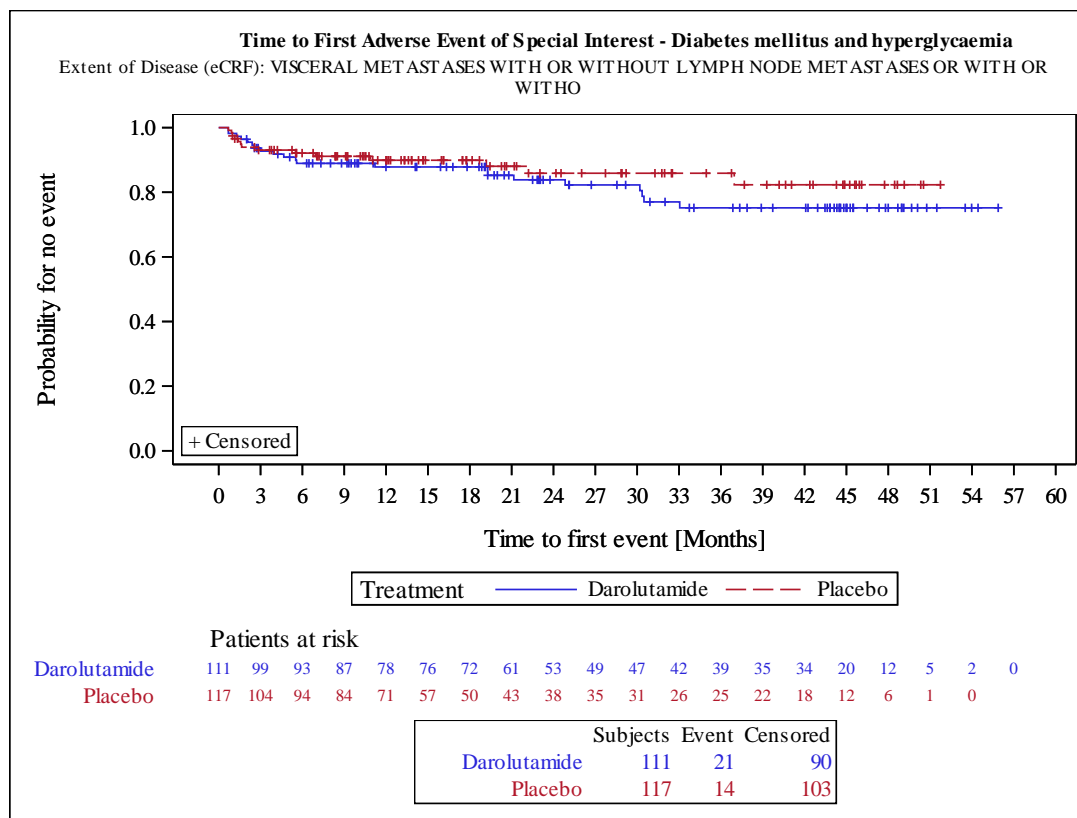
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.3  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	45 ( 6.9)	33 ( 5.1)
Number of censored patients, n (%)	607 ( 93.1)	617 ( 94.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.013	
95% CI	0.643, 1.596	
p-value	0.9569	
Odds Ratio	1.386	
95% CI	0.872, 2.202	
p-value	0.1669	
Relative Risk	1.359	
95% CI	0.879, 2.102	
p-value	0.1673	
Risk Difference	0.018	
95% CI	-0.008, 0.044	
p-value	0.1649	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.3.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2869
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	2/ 15 ( 13.3)	0.253	( 0.023, 2.813)	0.2277	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	37/518 ( 7.1)	23/518 ( 4.4)	1.250	( 0.739, 2.115)	0.4050	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	8/117 ( 6.8)	0.576	( 0.205, 1.622)	0.2908	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1957
ALP < ULN	26/290 ( 9.0)	15/288 ( 5.2)	1.414	( 0.746, 2.679)	0.2858	
ALP >= ULN	19/362 ( 5.2)	18/362 ( 5.0)	0.693	( 0.358, 1.342)	0.2744	
Age (years)						0.7948
<65	11/243 ( 4.5)	6/232 ( 2.6)	1.255	( 0.459, 3.429)	0.6578	
65-74	22/303 ( 7.3)	16/305 ( 5.2)	1.083	( 0.564, 2.079)	0.8102	
>=75	12/106 ( 11.3)	11/113 ( 9.7)	0.797	( 0.347, 1.829)	0.5909	
Race						0.2171
White	28/345 ( 8.1)	27/331 ( 8.2)	0.693	( 0.405, 1.186)	0.1790	
Asian	9/232 ( 3.9)	4/243 ( 1.6)	1.942	( 0.594, 6.352)	0.2637	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	1/ 28 ( 3.6)	3.124	( 0.341, 28.592)	0.2891	
Other or not reported	4/ 49 ( 8.2)	1/ 48 ( 2.1)	3.008	( 0.329, 27.517)	0.3066	
Geographical region						0.5756
North America	19/125 ( 15.2)	13/117 ( 11.1)	1.062	( 0.516, 2.183)	0.8699	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	4/242 ( 1.7)	1.708	( 0.511, 5.713)	0.3794	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	16/291 ( 5.5)	0.739	( 0.373, 1.460)	0.3818	
PSA at Baseline						0.9711
PSA < median	26/316 ( 8.2)	20/333 ( 6.0)	1.066	( 0.592, 1.921)	0.8304	
PSA >= median	19/336 ( 5.7)	12/316 ( 3.8)	1.060	( 0.509, 2.207)	0.8763	
ECOG at Baseline						0.7022
0	29/466 ( 6.2)	23/461 ( 5.0)	0.924	( 0.531, 1.609)	0.7809	
1	16/186 ( 8.6)	10/187 ( 5.3)	1.176	( 0.529, 2.616)	0.6907	
Gleason score						0.5273
<8	6/122 ( 4.9)	6/118 ( 5.1)	0.758	( 0.243, 2.364)	0.6323	
>=8	37/506 ( 7.3)	24/512 ( 4.7)	1.139	( 0.676, 1.919)	0.6246	
Metastases at initial diagnosis						0.9287
Yes	36/559 ( 6.4)	26/562 ( 4.6)	1.035	( 0.621, 1.726)	0.8934	
No	8/ 86 ( 9.3)	6/ 82 ( 7.3)	0.960	( 0.331, 2.789)	0.9410	
High volume disease						0.8821
Yes	36/498 ( 7.2)	27/506 ( 5.3)	0.999	( 0.602, 1.659)	0.9976	
No	9/154 ( 5.8)	6/144 ( 4.2)	1.074	( 0.380, 3.034)	0.8928	
High risk disease						0.1002
Yes	34/453 ( 7.5)	19/457 ( 4.2)	1.281	( 0.724, 2.267)	0.3940	
No	11/199 ( 5.5)	14/193 ( 7.3)	0.623	( 0.282, 1.378)	0.2384	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.3.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

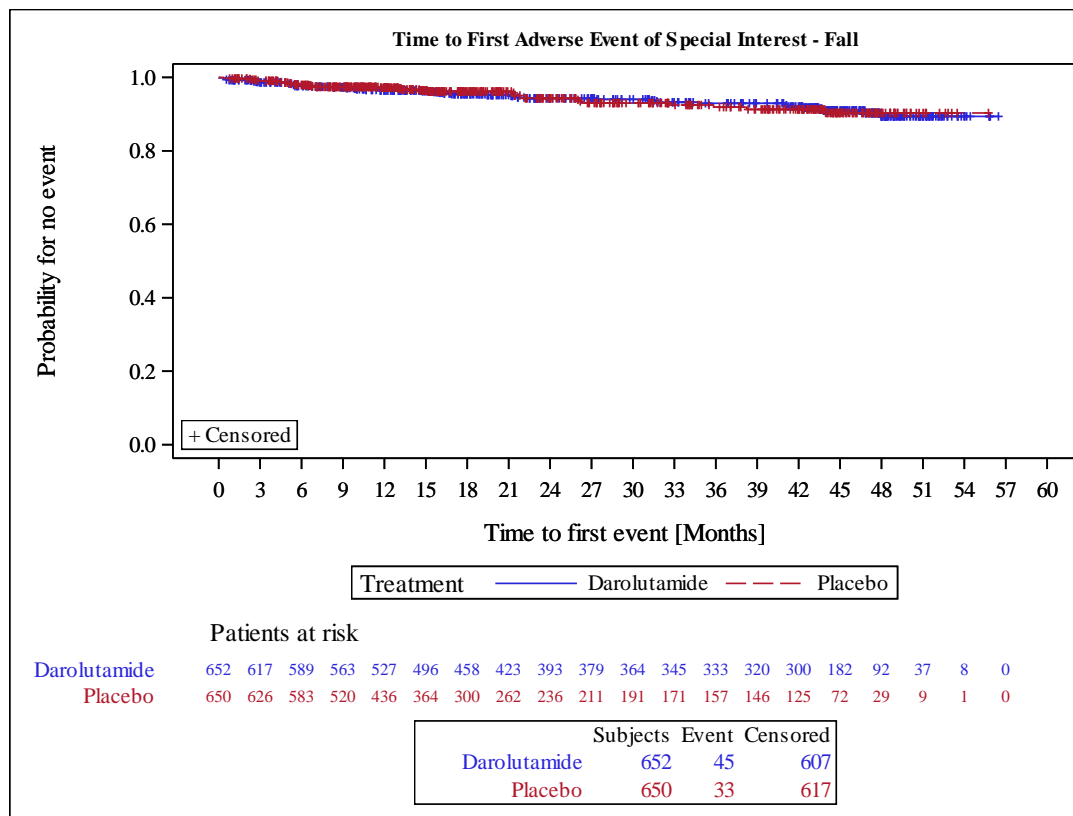
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.9551
Yes	21/469 ( 4.5)	16/480 ( 3.3)	0.927	( 0.479, 1.794)	0.8231	
No	24/183 ( 13.1)	17/170 ( 10.0)	1.061	( 0.567, 1.987)	0.8514	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.4  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	320 ( 49.1)	322 ( 49.5)
Number of censored patients, n (%)	332 ( 50.9)	328 ( 50.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.2, 1.6)	1.2 ( 1.0, 1.7)
Median (95% CI)	30.4 (10.8, NE)	16.7 ( 7.7, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.949	
95% CI	0.813, 1.108	
p-value	0.5058	
Odds Ratio	0.982	
95% CI	0.790, 1.220	
p-value	0.8685	
Relative Risk	0.991	
95% CI	0.887, 1.106	
p-value	0.8685	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.059, 0.050	
p-value	0.8685	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	10/ 23 ( 43.5)	10/ 15 ( 66.7)	0.478	( 0.197, 1.159)	0.0952	0.1843
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	257/518 ( 49.6)	249/518 ( 48.1)	1.008	( 0.846, 1.200)	0.9310	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	53/111 ( 47.7)	63/117 ( 53.8)	0.806	( 0.558, 1.163)	0.2452	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	155/290 ( 53.4)	156/288 ( 54.2)	0.939	( 0.751, 1.173)	0.5769	0.9074
ALP >= ULN	165/362 ( 45.6)	166/362 ( 45.9)	0.960	( 0.773, 1.191)	0.7074	
<b>Age (years)</b>						
<65	115/243 ( 47.3)	102/232 ( 44.0)	1.060	( 0.812, 1.385)	0.6654	0.5830
65-74	152/303 ( 50.2)	160/305 ( 52.5)	0.914	( 0.732, 1.141)	0.4251	
>=75	53/106 ( 50.0)	60/113 ( 53.1)	0.854	( 0.590, 1.238)	0.4033	
<b>Race</b>						
White	187/345 ( 54.2)	177/331 ( 53.5)	0.955	( 0.777, 1.173)	0.6570	0.9647
Asian	92/232 ( 39.7)	99/243 ( 40.7)	0.940	( 0.707, 1.248)	0.6671	
Black or African American	14/ 26 ( 53.8)	16/ 28 ( 57.1)	0.746	( 0.359, 1.550)	0.4268	
Other or not reported	27/ 49 ( 55.1)	30/ 48 ( 62.5)	0.949	( 0.562, 1.602)	0.8438	
<b>Geographical region</b>						
North America	76/125 ( 60.8)	78/117 ( 66.7)	0.804	( 0.585, 1.104)	0.1731	0.5203
Asia Pacific	90/230 ( 39.1)	97/242 ( 40.1)	0.945	( 0.709, 1.259)	0.6993	
Rest of the World	154/297 ( 51.9)	147/291 ( 50.5)	0.983	( 0.784, 1.234)	0.8838	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	178/316 ( 56.3)	175/333 ( 52.6)	1.058	( 0.858, 1.304)	0.5958	0.1667
PSA >= median	142/336 ( 42.3)	146/316 ( 46.2)	0.858	( 0.681, 1.082)	0.1948	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	232/466 ( 49.8)	226/461 ( 49.0)	1.021	( 0.850, 1.227)	0.8223	0.2024
1	88/186 ( 47.3)	94/187 ( 50.3)	0.799	( 0.597, 1.071)	0.1309	
<b>Gleason score</b>						
<8	67/122 ( 54.9)	64/118 ( 54.2)	0.923	( 0.655, 1.300)	0.6453	0.8637
>=8	242/506 ( 47.8)	245/512 ( 47.9)	0.971	( 0.813, 1.160)	0.7472	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	266/559 ( 47.6)	276/562 ( 49.1)	0.926	( 0.782, 1.096)	0.3676	0.3328
No	52/ 86 ( 60.5)	43/ 82 ( 52.4)	1.130	( 0.753, 1.694)	0.5528	
<b>High volume disease</b>						
Yes	248/498 ( 49.8)	252/506 ( 49.8)	0.957	( 0.803, 1.141)	0.6259	0.7941
No	72/154 ( 46.8)	70/144 ( 48.6)	0.925	( 0.665, 1.286)	0.6413	
<b>High risk disease</b>						
Yes	218/453 ( 48.1)	217/457 ( 47.5)	0.992	( 0.822, 1.197)	0.9298	0.4384
No	102/199 ( 51.3)	105/193 ( 54.4)	0.858	( 0.653, 1.128)	0.2716	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.8895
Yes	217/469 ( 46.3)	224/480 ( 46.7)	0.952	( 0.789, 1.147)	0.6026	
No	103/183 ( 56.3)	98/170 ( 57.6)	0.924	( 0.701, 1.219)	0.5754	

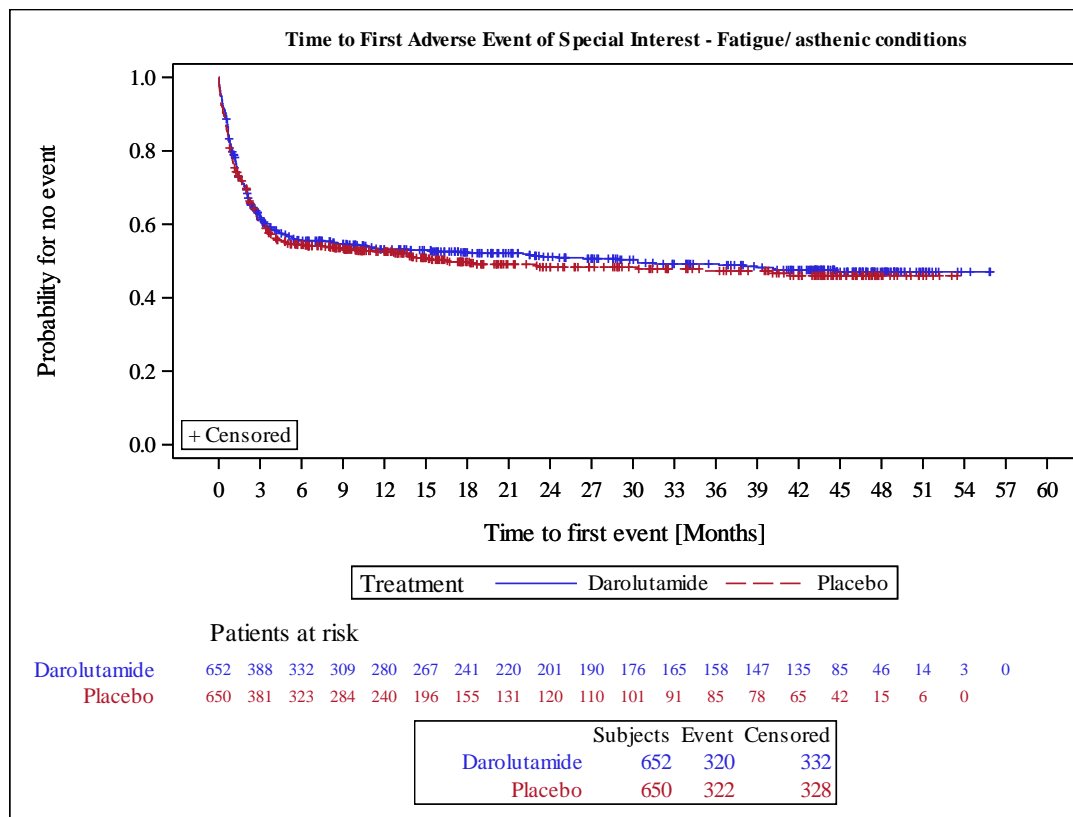
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.5  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	24 ( 3.7)	36 ( 5.5)
Number of censored patients, n (%)	628 ( 96.3)	614 ( 94.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.550	
95% CI	0.326, 0.926	
p-value	0.0225	
Odds Ratio	0.652	
95% CI	0.384, 1.106	
p-value	0.1123	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.401, 1.101	
p-value	0.1128	
Risk Difference	-0.019	
95% CI	-0.041, 0.004	
p-value	0.1097	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	0.9988
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	27/518 ( 5.2)	0.539	( 0.295, 0.984)	0.0410	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	8/117 ( 6.8)	0.575	( 0.187, 1.769)	0.3288	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	14/288 ( 4.9)	0.524	( 0.225, 1.219)	0.1274	0.9742
ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
<b>Age (years)</b>						
<65	8/243 ( 3.3)	12/232 ( 5.2)	0.534	( 0.217, 1.313)	0.1649	0.9134
65-74	11/303 ( 3.6)	15/305 ( 4.9)	0.585	( 0.266, 1.286)	0.1774	
>=75	5/106 ( 4.7)	9/113 ( 8.0)	0.500	( 0.165, 1.518)	0.2128	
<b>Race</b>						
White	12/345 ( 3.5)	20/331 ( 6.0)	0.451	( 0.219, 0.929)	0.0270	0.7122
Asian	9/232 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.814	( 0.329, 2.017)	0.6571	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	3/ 48 ( 6.3)	0.637	( 0.106, 3.816)	0.6182	
<b>Geographical region</b>						
North America	10/125 ( 8.0)	12/117 ( 10.3)	0.684	( 0.293, 1.594)	0.3764	0.2813
Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.723)	0.0058	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	16/316 ( 5.1)	20/333 ( 6.0)	0.699	( 0.360, 1.354)	0.2861	0.2623
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	12/466 ( 2.6)	19/461 ( 4.1)	0.532	( 0.257, 1.101)	0.0841	0.9091
1	12/186 ( 6.5)	17/187 ( 9.1)	0.553	( 0.261, 1.168)	0.1153	
<b>Gleason score</b>						
<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	0.2771
>=8	21/506 ( 4.2)	26/512 ( 5.1)	0.665	( 0.372, 1.189)	0.1656	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	19/559 ( 3.4)	32/562 ( 5.7)	0.493	( 0.278, 0.874)	0.0136	0.2008
No	5/ 86 ( 5.8)	3/ 82 ( 3.7)	1.321	( 0.312, 5.582)	0.7045	
<b>High volume disease</b>						
Yes	20/498 ( 4.0)	31/506 ( 6.1)	0.534	( 0.303, 0.943)	0.0280	0.8211
No	4/154 ( 2.6)	5/144 ( 3.5)	0.638	( 0.170, 2.394)	0.5018	
<b>High risk disease</b>						
Yes	19/453 ( 4.2)	24/457 ( 5.3)	0.661	( 0.360, 1.213)	0.1784	0.2774
No	5/199 ( 2.5)	12/193 ( 6.2)	0.335	( 0.117, 0.959)	0.0325	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis (safety analysis set)

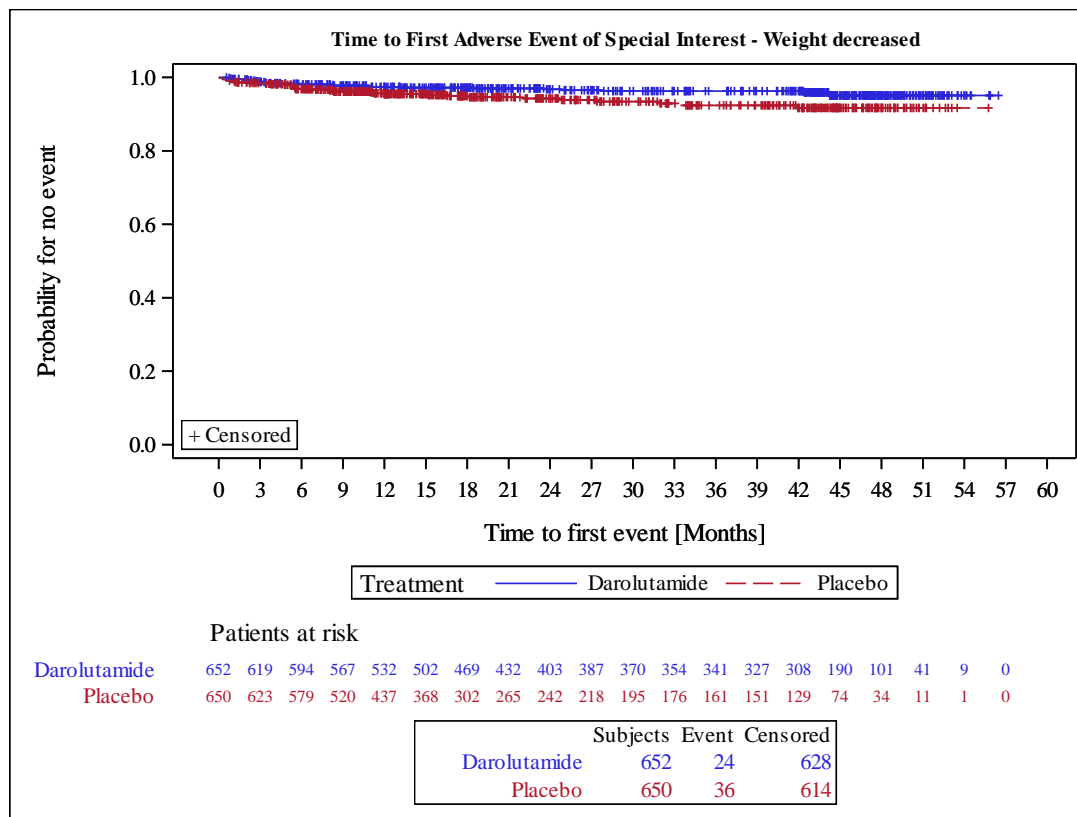
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.5577
Yes	14/469 ( 3.0)	19/480 ( 4.0)	0.637	( 0.318, 1.277)	0.2000	
No	10/183 ( 5.5)	17/170 ( 10.0)	0.451	( 0.205, 0.990)	0.0417	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.6  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	113 ( 17.3)	89 ( 13.7)
Number of censored patients, n (%)	539 ( 82.7)	561 ( 86.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.219	
95% CI	0.923, 1.611	
p-value	0.1617	
Odds Ratio	1.321	
95% CI	0.977, 1.787	
p-value	0.0703	
Relative Risk	1.266	
95% CI	0.980, 1.634	
p-value	0.0708	
Risk Difference	0.036	
95% CI	-0.003, 0.076	
p-value	0.0694	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.6.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	6/ 23 ( 26.1)	3/ 15 ( 20.0)	1.329	( 0.332, 5.317)	0.6838	0.4308
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	93/518 ( 18.0)	69/518 ( 13.3)	1.312	( 0.960, 1.793)	0.0867	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	14/111 ( 12.6)	17/117 ( 14.5)	0.771	( 0.379, 1.570)	0.4718	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	53/290 ( 18.3)	30/288 ( 10.4)	1.767	( 1.129, 2.767)	0.0116	0.0366
ALP >= ULN	60/362 ( 16.6)	59/362 ( 16.3)	0.935	( 0.651, 1.342)	0.7140	
<b>Age (years)</b>						
<65	51/243 ( 21.0)	29/232 ( 12.5)	1.661	( 1.052, 2.624)	0.0276	0.1623
65-74	48/303 ( 15.8)	42/305 ( 13.8)	1.109	( 0.733, 1.680)	0.6227	
>=75	14/106 ( 13.2)	18/113 ( 15.9)	0.743	( 0.367, 1.501)	0.4052	
<b>Race</b>						
White	66/345 ( 19.1)	44/331 ( 13.3)	1.381	( 0.942, 2.024)	0.0966	0.4129
Asian	37/232 ( 15.9)	40/243 ( 16.5)	0.953	( 0.609, 1.491)	0.8319	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	2/ 28 ( 7.1)	1.170	( 0.183, 7.491)	0.8679	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	3/ 48 ( 6.3)	2.133	( 0.548, 8.299)	0.2632	
<b>Geographical region</b>						
North America	35/125 ( 28.0)	23/117 ( 19.7)	1.434	( 0.846, 2.430)	0.1772	0.3145
Asia Pacific	37/230 ( 16.1)	40/242 ( 16.5)	0.958	( 0.612, 1.499)	0.8514	
Rest of the World	41/297 ( 13.8)	26/291 ( 8.9)	1.397	( 0.852, 2.289)	0.1827	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	61/316 ( 19.3)	47/333 ( 14.1)	1.345	( 0.918, 1.969)	0.1265	0.4805
PSA >= median	52/336 ( 15.5)	42/316 ( 13.3)	1.098	( 0.730, 1.651)	0.6526	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	88/466 ( 18.9)	58/461 ( 12.6)	1.483	( 1.064, 2.067)	0.0192	0.0281
1	25/186 ( 13.4)	31/187 ( 16.6)	0.731	( 0.430, 1.243)	0.2449	
<b>Gleason score</b>						
<8	19/122 ( 15.6)	12/118 ( 10.2)	1.453	( 0.704, 2.996)	0.3092	0.5240
>=8	90/506 ( 17.8)	75/512 ( 14.6)	1.185	( 0.872, 1.612)	0.2754	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	90/559 ( 16.1)	79/562 ( 14.1)	1.100	( 0.813, 1.490)	0.5349	0.0388
No	22/ 86 ( 25.6)	8/ 82 ( 9.8)	2.648	( 1.178, 5.955)	0.0143	
<b>High volume disease</b>						
Yes	83/498 ( 16.7)	72/506 ( 14.2)	1.095	( 0.798, 1.503)	0.5736	0.2422
No	30/154 ( 19.5)	17/144 ( 11.8)	1.723	( 0.950, 3.125)	0.0693	
<b>High risk disease</b>						
Yes	76/453 ( 16.8)	67/457 ( 14.7)	1.082	( 0.778, 1.505)	0.6381	0.2051
No	37/199 ( 18.6)	22/193 ( 11.4)	1.628	( 0.960, 2.762)	0.0675	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.6.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.2338
Yes	74/469 ( 15.8)	66/480 ( 13.8)	1.079	( 0.773, 1.506)	0.6546	
No	39/183 ( 21.3)	23/170 ( 13.5)	1.600	( 0.955, 2.680)	0.0711	

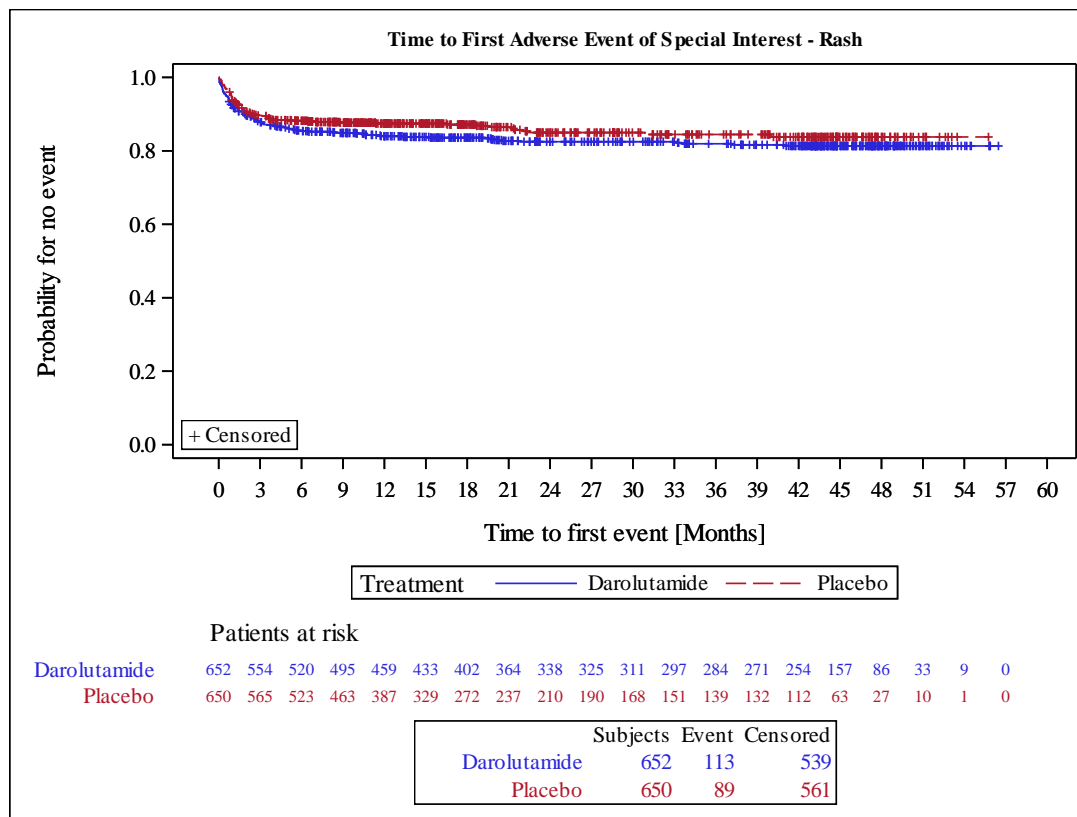
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

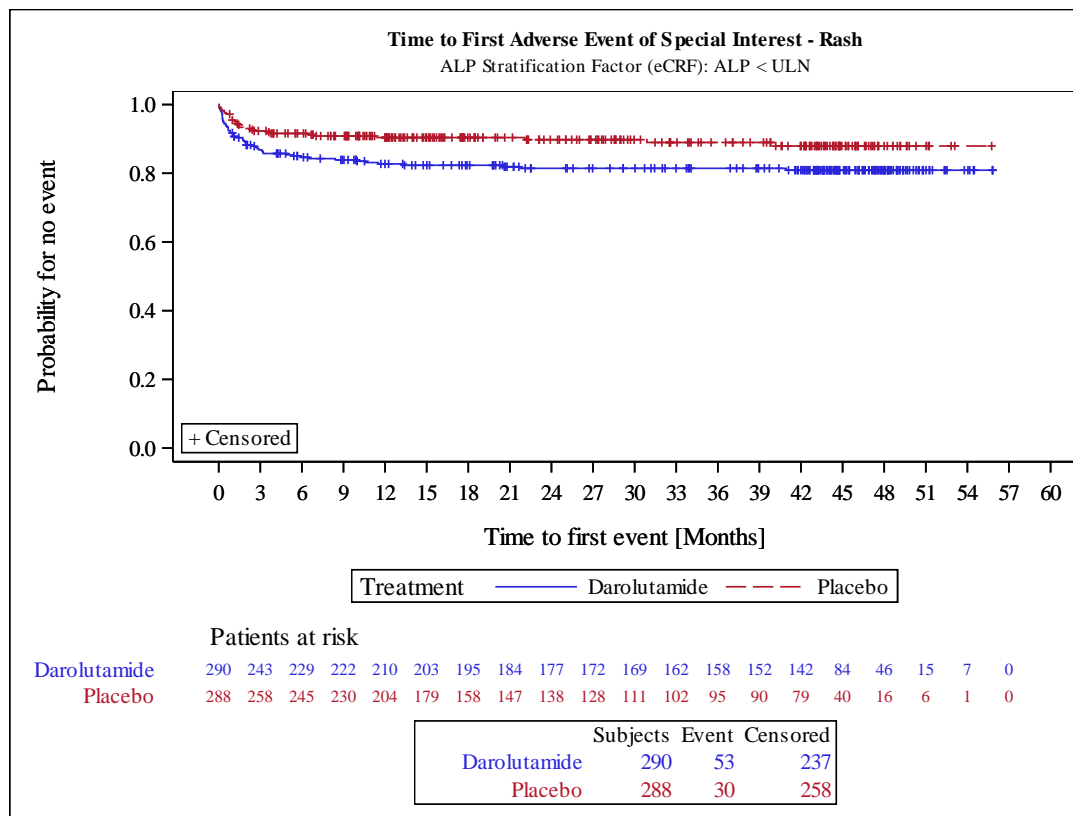


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

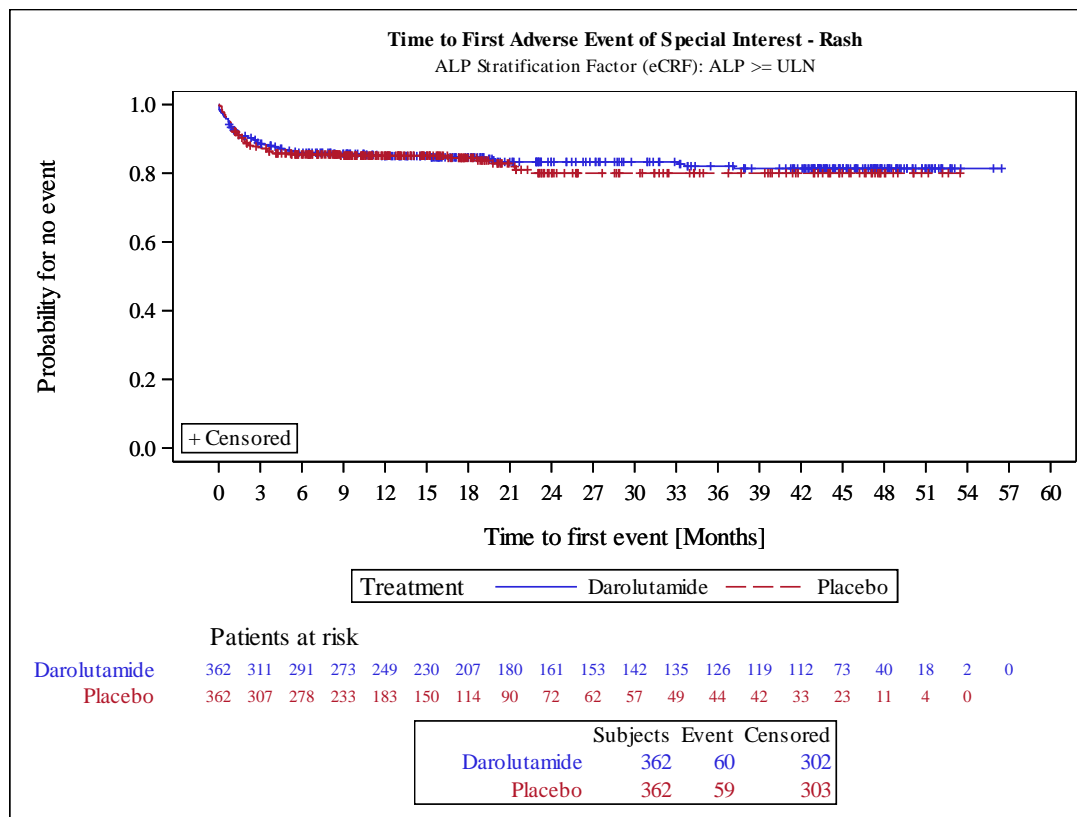


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

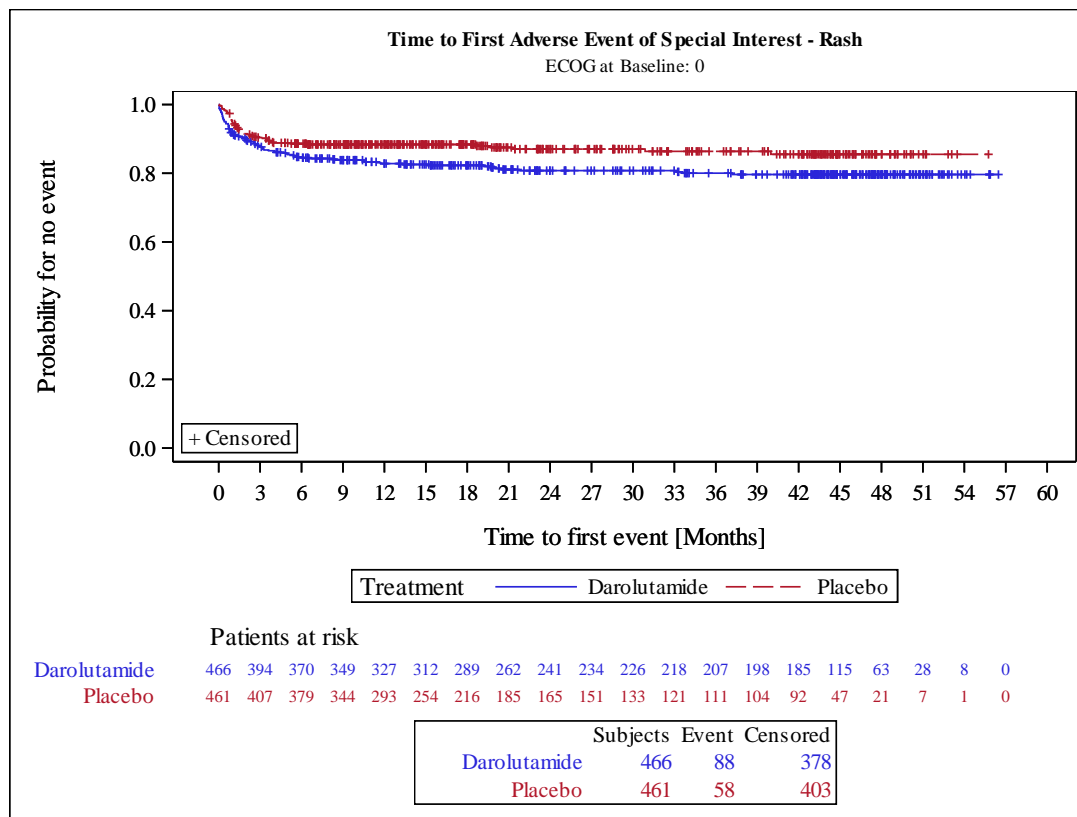


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

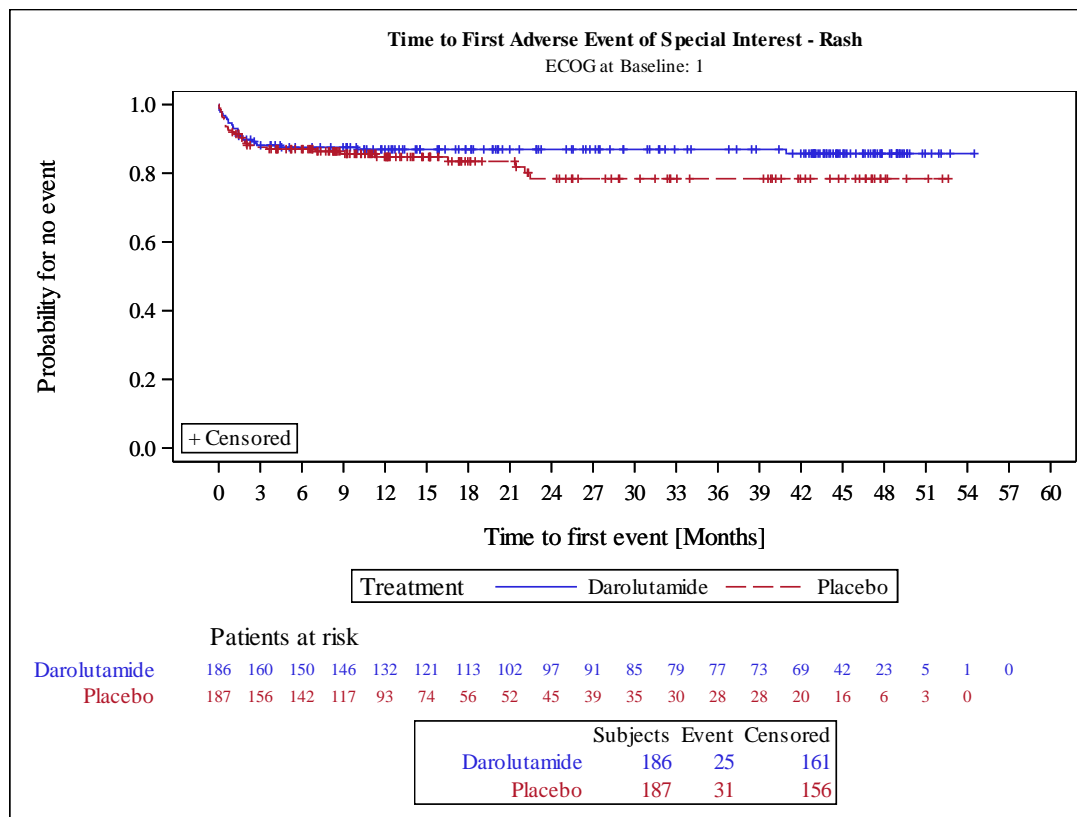


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

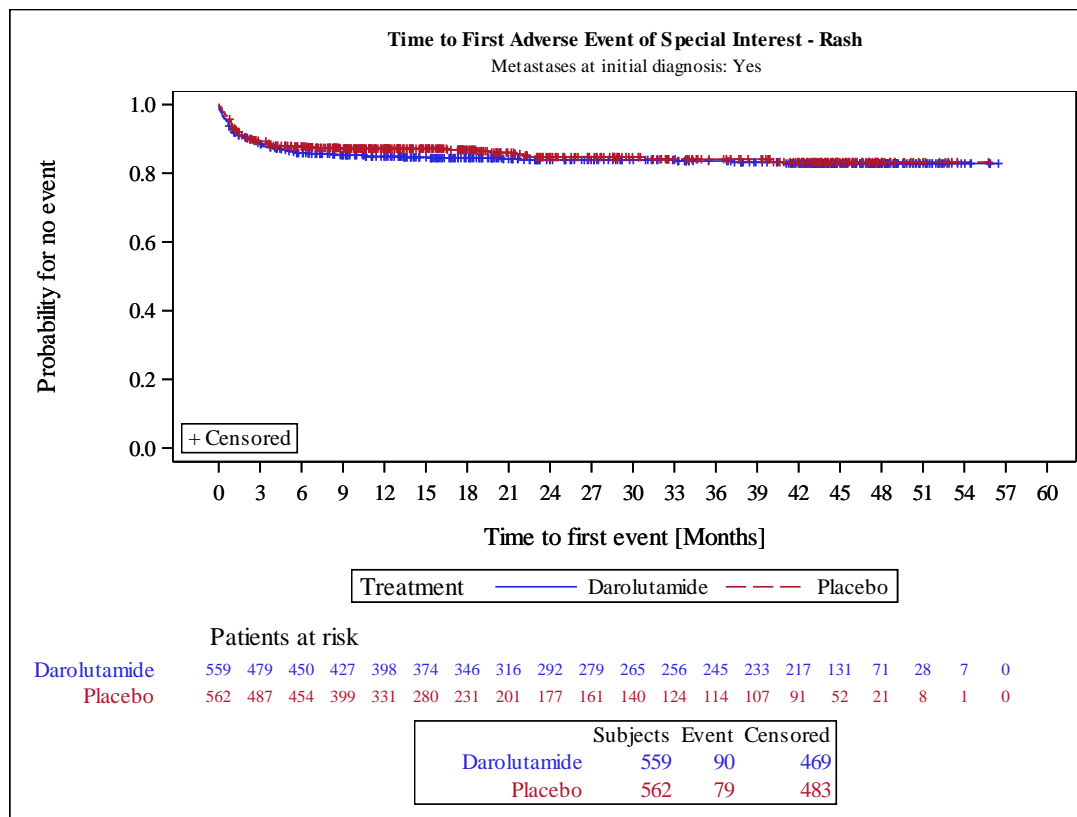


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

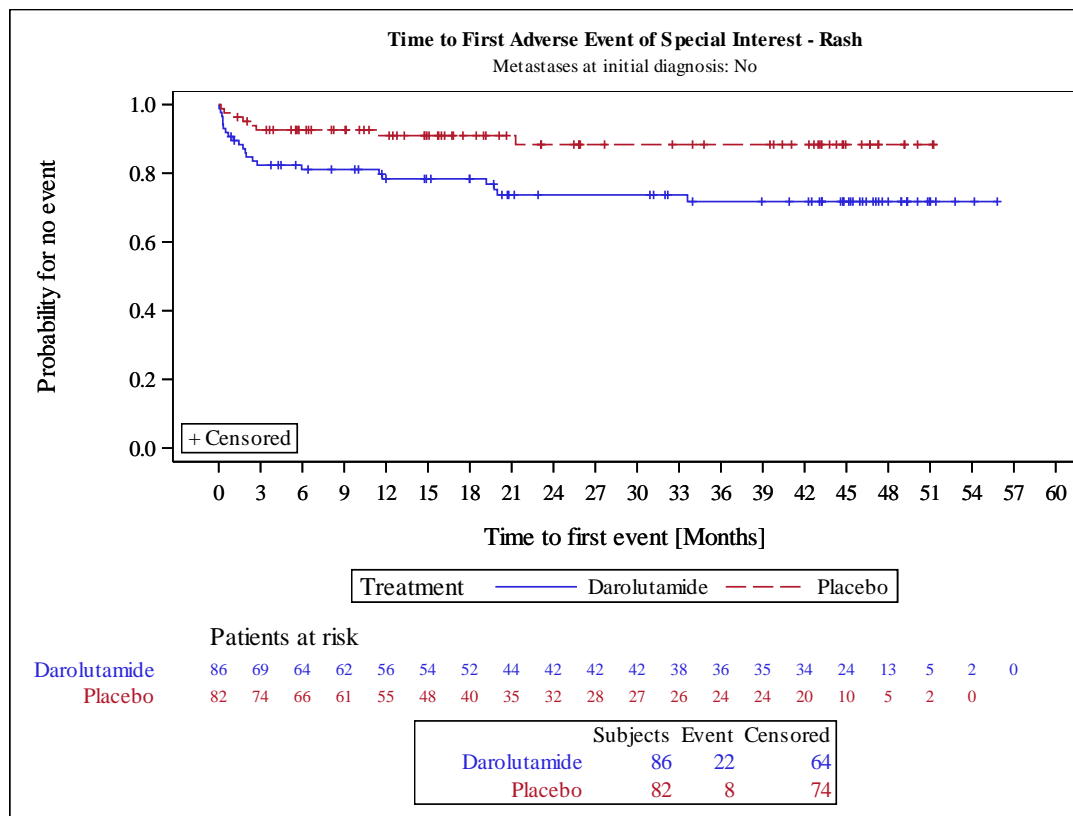


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.7  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	648 ( 99.4)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	3.846	
95% CI	0.430, 34.433	
p-value	0.1945	
Odds Ratio	4.006	
95% CI	0.447, 35.940	
p-value	0.2151	
Relative Risk	3.988	
95% CI	0.447, 35.582	
p-value	0.2155	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.002, 0.011	
p-value	0.1793	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	2/243 ( 0.8)	1/232 ( 0.4)			
65-74	2/303 ( 0.7)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	2/345 ( 0.6)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	1/291 ( 0.3)			
PSA at Baseline					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	2/336 ( 0.6)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	4/466 ( 0.9)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	3/506 ( 0.6)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	1/559 ( 0.2)	0/562 ( 0.0)			
No	2/ 86 ( 2.3)	1/ 82 ( 1.2)			
High volume disease					
Yes	3/498 ( 0.6)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.7.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

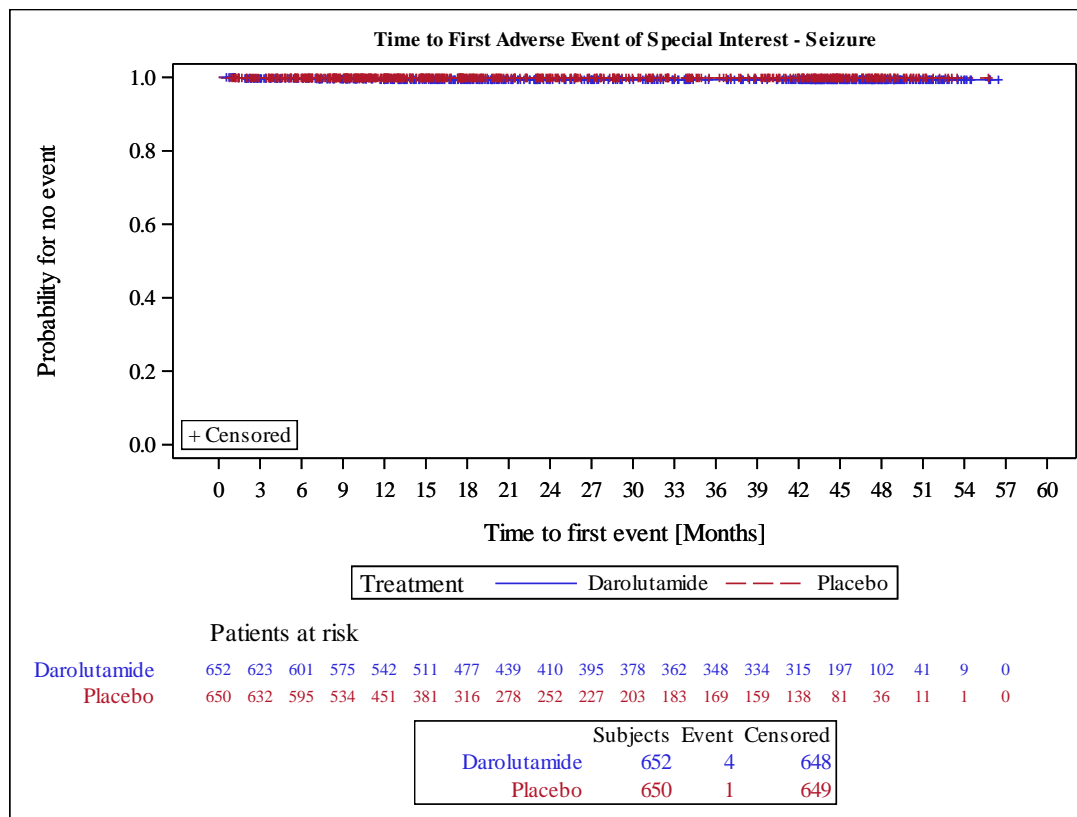
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	3/183 ( 1.6)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.8  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	89 ( 13.7)	62 ( 9.5)
Number of censored patients, n (%)	563 ( 86.3)	588 ( 90.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.180	
95% CI	0.851, 1.636	
p-value	0.3199	
Odds Ratio	1.499	
95% CI	1.063, 2.115	
p-value	0.0211	
Relative Risk	1.431	
95% CI	1.054, 1.942	
p-value	0.0215	
Risk Difference	0.041	
95% CI	0.006, 0.076	
p-value	0.0202	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.3546
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	5/ 23 ( 21.7)	5/ 15 ( 33.3)	0.534	( 0.153, 1.870)	0.3179	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	72/518 ( 13.9)	48/518 ( 9.3)	1.240	( 0.858, 1.791)	0.2520	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	12/111 ( 10.8)	9/117 ( 7.7)	1.110	( 0.466, 2.642)	0.8133	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3413
ALP < ULN	45/290 ( 15.5)	37/288 ( 12.8)	1.037	( 0.670, 1.604)	0.8716	
ALP >= ULN	44/362 ( 12.2)	25/362 ( 6.9)	1.406	( 0.856, 2.309)	0.1759	
Age (years)						0.9187
<65	37/243 ( 15.2)	26/232 ( 11.2)	1.077	( 0.650, 1.786)	0.7712	
65-74	38/303 ( 12.5)	26/305 ( 8.5)	1.249	( 0.756, 2.061)	0.3844	
>=75	14/106 ( 13.2)	10/113 ( 8.8)	1.240	( 0.546, 2.815)	0.6064	
Race						0.1991
White	49/345 ( 14.2)	39/331 ( 11.8)	0.948	( 0.620, 1.448)	0.8051	
Asian	24/232 ( 10.3)	15/243 ( 6.2)	1.437	( 0.751, 2.749)	0.2714	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	7/ 28 ( 25.0)	0.793	( 0.279, 2.255)	0.6636	
Other or not reported	8/ 49 ( 16.3)	1/ 48 ( 2.1)	8.027	( 1.003, 64.244)	0.0195	
Geographical region						0.0629
North America	22/125 ( 17.6)	24/117 ( 20.5)	0.630	( 0.351, 1.132)	0.1191	
Asia Pacific	23/230 ( 10.0)	15/242 ( 6.2)	1.382	( 0.719, 2.659)	0.3300	
Rest of the World	44/297 ( 14.8)	23/291 ( 7.9)	1.561	( 0.940, 2.592)	0.0829	
PSA at Baseline						0.9551
PSA < median	42/316 ( 13.3)	31/333 ( 9.3)	1.172	( 0.735, 1.868)	0.5051	
PSA >= median	47/336 ( 14.0)	31/316 ( 9.8)	1.179	( 0.746, 1.863)	0.4803	
ECCG at Baseline						0.7698
0	62/466 ( 13.3)	43/461 ( 9.3)	1.213	( 0.820, 1.794)	0.3326	
1	27/186 ( 14.5)	19/187 ( 10.2)	1.079	( 0.597, 1.952)	0.8003	
Gleason score						0.7703
<8	21/122 ( 17.2)	13/118 ( 11.0)	1.365	( 0.682, 2.730)	0.3775	
>=8	64/506 ( 12.6)	44/512 ( 8.6)	1.203	( 0.817, 1.771)	0.3492	
Metastases at initial diagnosis						0.2806
Yes	75/559 ( 13.4)	49/562 ( 8.7)	1.256	( 0.874, 1.806)	0.2165	
No	11/ 86 ( 12.8)	11/ 82 ( 13.4)	0.797	( 0.344, 1.845)	0.5947	
High volume disease						0.3077
Yes	63/498 ( 12.7)	40/506 ( 7.9)	1.303	( 0.874, 1.942)	0.1921	
No	26/154 ( 16.9)	22/144 ( 15.3)	0.938	( 0.530, 1.661)	0.8278	
High risk disease						0.3769
Yes	54/453 ( 11.9)	33/457 ( 7.2)	1.325	( 0.856, 2.050)	0.2052	
No	35/199 ( 17.6)	29/193 ( 15.0)	1.013	( 0.618, 1.661)	0.9580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.4440
Yes	68/469 ( 14.5)	45/480 ( 9.4)	1.289	( 0.882, 1.885)	0.1879	
No	21/183 ( 11.5)	17/170 ( 10.0)	0.921	( 0.484, 1.752)	0.8028	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

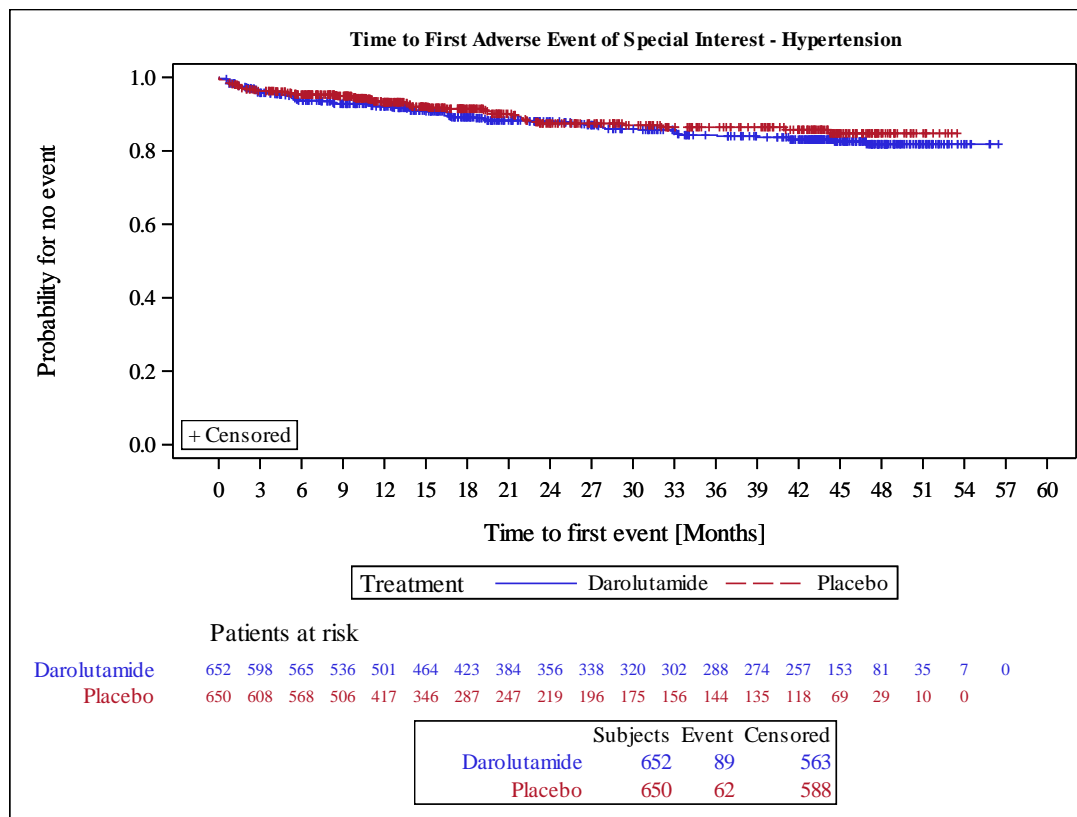
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.9  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	137 ( 21.0)	141 ( 21.7)
Number of censored patients, n (%)	515 ( 79.0)	509 ( 78.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (26.1, NE)	22.9 (16.0, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.895	
95% CI	0.707, 1.133	
p-value	0.3558	
Odds Ratio	0.960	
95% CI	0.737, 1.252	
p-value	0.7646	
Relative Risk	0.969	
95% CI	0.786, 1.193	
p-value	0.7647	
Risk Difference	-0.007	
95% CI	-0.051, 0.038	
p-value	0.7646	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.3340
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	7/ 23 ( 30.4)	5/ 15 ( 33.3)	0.811	( 0.257, 2.560)	0.7192	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	109/518 ( 21.0)	106/518 ( 20.5)	0.979	( 0.748, 1.279)	0.8738	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	21/111 ( 18.9)	30/117 ( 25.6)	0.593	( 0.339, 1.040)	0.0646	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9006
ALP < ULN	74/290 ( 25.5)	75/288 ( 26.0)	0.905	( 0.656, 1.248)	0.5415	
ALP >= ULN	63/362 ( 17.4)	66/362 ( 18.2)	0.890	( 0.629, 1.258)	0.5090	
Age (years)						0.1935
<65	49/243 ( 20.2)	60/232 ( 25.9)	0.694	( 0.475, 1.014)	0.0570	
65-74	68/303 ( 22.4)	59/305 ( 19.3)	1.104	( 0.778, 1.566)	0.5777	
>=75	20/106 ( 18.9)	22/113 ( 19.5)	0.900	( 0.490, 1.650)	0.7316	
Race						0.2646
White	84/345 ( 24.3)	83/331 ( 25.1)	0.864	( 0.637, 1.172)	0.3456	
Asian	24/232 ( 10.3)	25/243 ( 10.3)	0.979	( 0.559, 1.715)	0.9400	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.437	( 0.184, 1.041)	0.0527	
Other or not reported	21/ 49 ( 42.9)	18/ 48 ( 37.5)	1.134	( 0.603, 2.130)	0.6950	
Geographical region						0.5030
North America	45/125 ( 36.0)	50/117 ( 42.7)	0.703	( 0.469, 1.055)	0.0855	
Asia Pacific	24/230 ( 10.4)	24/242 ( 9.9)	1.035	( 0.587, 1.823)	0.9062	
Rest of the World	68/297 ( 22.9)	67/291 ( 23.0)	0.887	( 0.632, 1.245)	0.4897	
PSA at Baseline						0.1819
PSA < median	70/316 ( 22.2)	85/333 ( 25.5)	0.774	( 0.563, 1.063)	0.1107	
PSA >= median	67/336 ( 19.9)	55/316 ( 17.4)	1.105	( 0.773, 1.580)	0.5805	
ECCOg at Baseline						0.2658
0	100/466 ( 21.5)	95/461 ( 20.6)	0.991	( 0.748, 1.313)	0.9502	
1	37/186 ( 19.9)	44/187 ( 23.5)	0.719	( 0.463, 1.116)	0.1392	
Gleason score						0.6305
<8	32/122 ( 26.2)	28/118 ( 23.7)	1.025	( 0.617, 1.704)	0.9228	
>=8	99/506 ( 19.6)	106/512 ( 20.7)	0.881	( 0.670, 1.160)	0.3673	
Metastases at initial diagnosis						0.6809
Yes	115/559 ( 20.6)	118/562 ( 21.0)	0.909	( 0.702, 1.176)	0.4665	
No	20/ 86 ( 23.3)	21/ 82 ( 25.6)	0.807	( 0.437, 1.492)	0.4919	
High volume disease						0.4135
Yes	98/498 ( 19.7)	108/506 ( 21.3)	0.842	( 0.640, 1.108)	0.2193	
No	39/154 ( 25.3)	33/144 ( 22.9)	1.057	( 0.664, 1.681)	0.8151	
High risk disease						0.3268
Yes	85/453 ( 18.8)	96/457 ( 21.0)	0.821	( 0.612, 1.100)	0.1850	
No	52/199 ( 26.1)	45/193 ( 23.3)	1.052	( 0.705, 1.569)	0.8035	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.11.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis (safety analysis set)

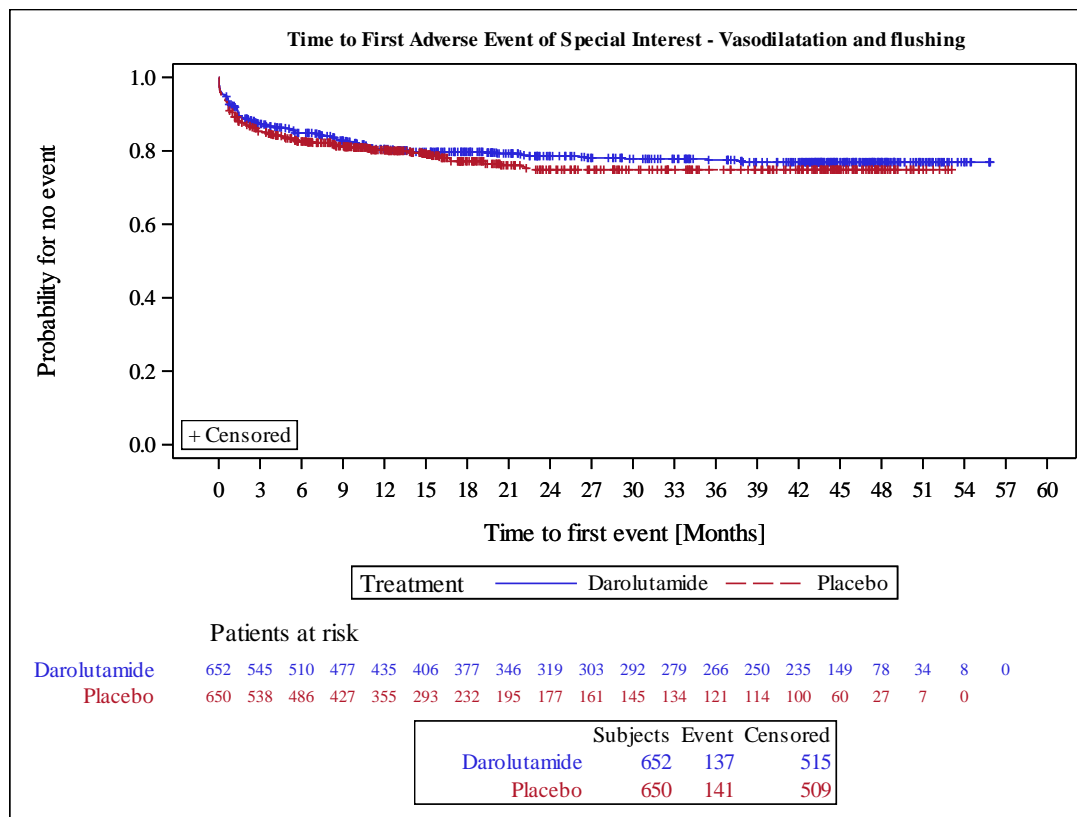
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.3893
Yes	94/469 ( 20.0)	94/480 ( 19.6)	0.951	( 0.714, 1.267)	0.7291	
No	43/183 ( 23.5)	47/170 ( 27.6)	0.770	( 0.509, 1.165)	0.2138	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.10  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	26 ( 4.0)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	626 ( 96.0)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.291	
95% CI	0.680, 2.452	
p-value	0.4343	
Odds Ratio	1.758	
95% CI	0.922, 3.351	
p-value	0.0864	
Relative Risk	1.728	
95% CI	0.924, 3.232	
p-value	0.0869	
Risk Difference	0.017	
95% CI	-0.002, 0.036	
p-value	0.0822	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.11.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.2845
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	19/518 ( 3.7)	14/518 ( 2.7)	0.978	( 0.486, 1.968)	0.9496	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	1/117 ( 0.9)	6.064	( 0.744, 49.418)	0.0551	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2623
ALP < ULN	12/290 ( 4.1)	10/288 ( 3.5)	1.015	( 0.437, 2.357)	0.9716	
ALP >= ULN	14/362 ( 3.9)	5/362 ( 1.4)	1.785	( 0.632, 5.038)	0.2673	
Age (years)						0.2238
<65	12/243 ( 4.9)	3/232 ( 1.3)	2.943	( 0.826, 10.490)	0.0811	
65-74	6/303 ( 2.0)	7/305 ( 2.3)	0.665	( 0.221, 1.997)	0.4641	
>=75	8/106 ( 7.5)	5/113 ( 4.4)	1.115	( 0.356, 3.497)	0.8513	
Race						0.8848
White	17/345 ( 4.9)	9/331 ( 2.7)	1.286	( 0.568, 2.909)	0.5453	
Asian	4/232 ( 1.7)	2/243 ( 0.8)	1.573	( 0.284, 8.719)	0.6009	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 49 ( 8.2)	4/ 48 ( 8.3)	0.889	( 0.222, 3.559)	0.8686	
Geographical region						0.6827
North America	11/125 ( 8.8)	8/117 ( 6.8)	0.915	( 0.361, 2.319)	0.8519	
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	2/242 ( 0.8)	1.608	( 0.291, 8.895)	0.5826	
Rest of the World	11/297 ( 3.7)	5/291 ( 1.7)	1.556	( 0.537, 4.513)	0.4119	
PSA at Baseline						0.5714
PSA < median	20/316 ( 6.3)	13/333 ( 3.9)	1.204	( 0.595, 2.434)	0.6056	
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	2/316 ( 0.6)	2.370	( 0.474, 11.855)	0.2791	
ECOG at Baseline						0.0182
0	21/466 ( 4.5)	7/461 ( 1.5)	2.223	( 0.938, 5.267)	0.0627	
1	5/186 ( 2.7)	8/187 ( 4.3)	0.456	( 0.148, 1.411)	0.1631	
Gleason score						0.8073
<8	6/122 ( 4.9)	3/118 ( 2.5)	1.483	( 0.367, 5.990)	0.5775	
>=8	20/506 ( 4.0)	12/512 ( 2.3)	1.257	( 0.610, 2.590)	0.5350	
Metastases at initial diagnosis						0.8285
Yes	20/559 ( 3.6)	12/562 ( 2.1)	1.263	( 0.614, 2.602)	0.5248	
No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.474	( 0.365, 5.950)	0.5834	
High volume disease						0.7791
Yes	20/498 ( 4.0)	11/506 ( 2.2)	1.365	( 0.648, 2.876)	0.4116	
No	6/154 ( 3.9)	4/144 ( 2.8)	1.099	( 0.308, 3.913)	0.8845	
High risk disease						0.4764
Yes	20/453 ( 4.4)	10/457 ( 2.2)	1.495	( 0.695, 3.217)	0.3009	
No	6/199 ( 3.0)	5/193 ( 2.6)	0.867	( 0.261, 2.878)	0.8158	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

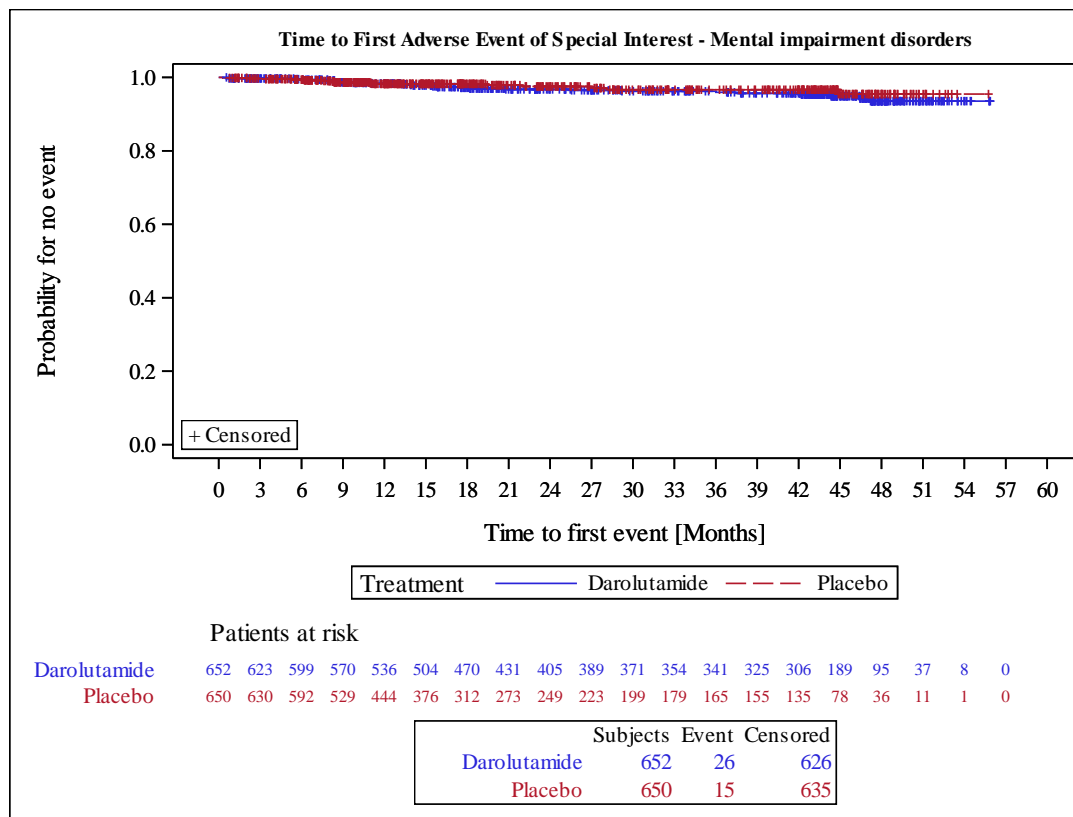
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6783
Yes	12/469 ( 2.6)	6/480 ( 1.3)	1.371	( 0.506, 3.711)	0.5334	
No	14/183 ( 7.7)	9/170 ( 5.3)	1.195	( 0.516, 2.768)	0.6777	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

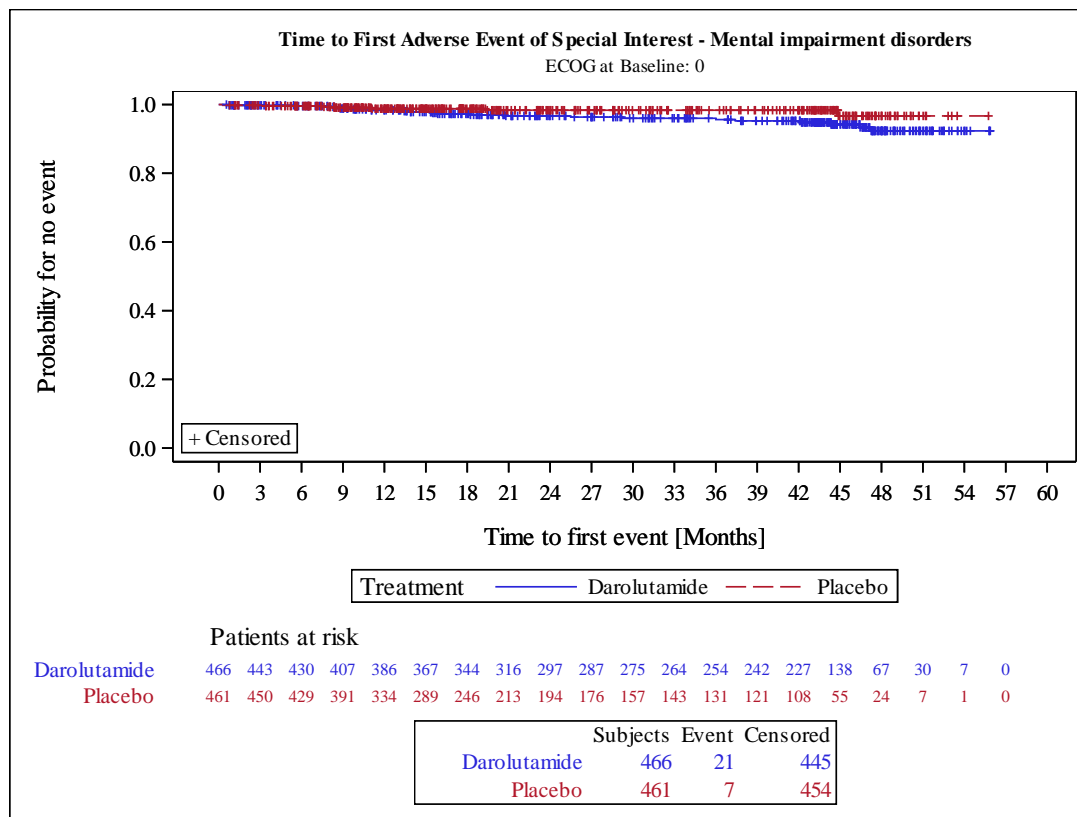


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



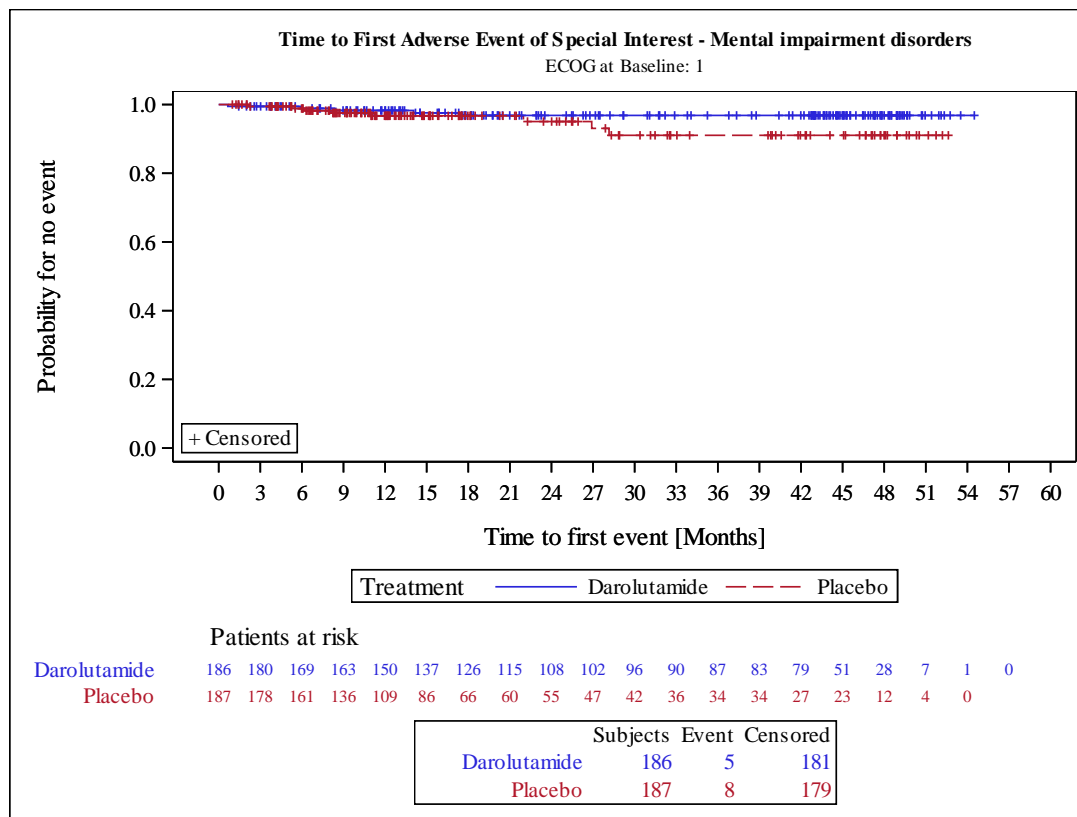
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.11  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	23 ( 3.5)	26 ( 4.0)
Number of censored patients, n (%)	629 ( 96.5)	624 ( 96.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.762	
95% CI	0.433, 1.341	
p-value	0.3440	
Odds Ratio	0.878	
95% CI	0.495, 1.555	
p-value	0.6545	
Relative Risk	0.882	
95% CI	0.509, 1.529	
p-value	0.6545	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.025, 0.016	
p-value	0.6543	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.9585
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	19/518 ( 3.7)	23/518 ( 4.4)	0.696	( 0.377, 1.285)	0.2445	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	3/117 ( 2.6)	1.026	( 0.207, 5.086)	0.9746	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5544
ALP < ULN	14/290 ( 4.8)	18/288 ( 6.3)	0.669	( 0.331, 1.352)	0.2602	
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	8/362 ( 2.2)	0.996	( 0.382, 2.594)	0.9935	
Age (years)						0.9399
<65	12/243 ( 4.9)	13/232 ( 5.6)	0.723	( 0.327, 1.595)	0.4197	
65-74	9/303 ( 3.0)	13/305 ( 4.3)	0.653	( 0.279, 1.531)	0.3235	
>=75	2/106 ( 1.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.7758
White	17/345 ( 4.9)	21/331 ( 6.3)	0.656	( 0.344, 1.249)	0.1958	
Asian	1/232 ( 0.4)	2/243 ( 0.8)	0.499	( 0.045, 5.505)	0.5626	
Black or African American	3/ 26 (11.5)	2/ 28 ( 7.1)	0.903	( 0.125, 6.506)	0.9195	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	1/ 48 ( 2.1)	1.998	( 0.181, 22.043)	0.5642	
Geographical region						0.7794
North America	14/125 (11.2)	13/117 (11.1)	0.864	( 0.403, 1.852)	0.7060	
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	2/242 ( 0.8)	0.502	( 0.046, 5.543)	0.5666	
Rest of the World	8/297 ( 2.7)	11/291 ( 3.8)	0.577	( 0.229, 1.452)	0.2374	
PSA at Baseline						0.6341
PSA < median	15/316 ( 4.7)	16/333 ( 4.8)	0.832	( 0.409, 1.695)	0.6134	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	10/316 ( 3.2)	0.692	( 0.273, 1.758)	0.4366	
ECOG at Baseline						0.4586
0	15/466 ( 3.2)	14/461 ( 3.0)	0.906	( 0.434, 1.890)	0.7930	
1	8/186 ( 4.3)	11/187 ( 5.9)	0.621	( 0.248, 1.553)	0.3034	
Gleason score						0.1078
<8	9/122 ( 7.4)	4/118 ( 3.4)	1.951	( 0.598, 6.365)	0.2590	
>=8	14/506 ( 2.8)	19/512 ( 3.7)	0.648	( 0.323, 1.299)	0.2175	
Metastases at initial diagnosis						0.0524
Yes	14/559 ( 2.5)	23/562 ( 4.1)	0.526	( 0.269, 1.027)	0.0558	
No	8/ 86 ( 9.3)	3/ 82 ( 3.7)	2.290	( 0.604, 8.677)	0.2100	
High volume disease						0.4169
Yes	18/498 ( 3.6)	18/506 ( 3.6)	0.895	( 0.464, 1.728)	0.7415	
No	5/154 ( 3.2)	8/144 ( 5.6)	0.490	( 0.159, 1.513)	0.2059	
High risk disease						0.6917
Yes	11/453 ( 2.4)	14/457 ( 3.1)	0.723	( 0.327, 1.597)	0.4202	
No	12/199 ( 6.0)	12/193 ( 6.2)	0.816	( 0.364, 1.831)	0.6208	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.11.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

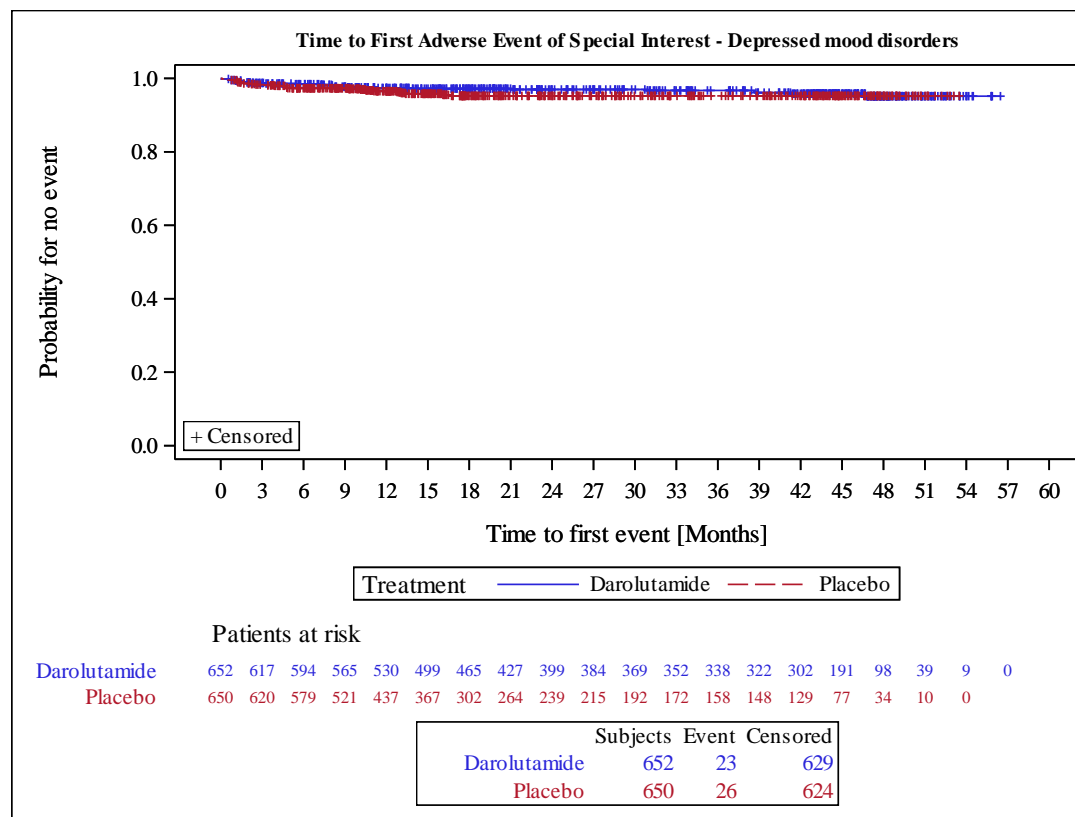
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.1386
Yes	15/469 ( 3.2)	12/480 ( 2.5)	1.071	( 0.497, 2.310)	0.8598	
No	8/183 ( 4.4)	14/170 ( 8.2)	0.473	( 0.198, 1.129)	0.0844	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.12  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.666	
95% CI	0.781, 3.556	
p-value	0.1820	
Odds Ratio	2.130	
95% CI	0.995, 4.559	
p-value	0.0515	
Relative Risk	2.094	
95% CI	0.994, 4.411	
p-value	0.0520	
Risk Difference	0.017	
95% CI	0.000, 0.033	
p-value	0.0460	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.11.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.8447
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	20/518 ( 3.9)	8/518 ( 1.5)	1.991	( 0.873, 4.545)	0.0952	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.822	( 0.051, 13.365)	0.8900	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1189
ALP < ULN	10/290 ( 3.4)	8/288 ( 2.8)	0.994	( 0.389, 2.542)	0.9899	
ALP >= ULN	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.390	( 0.968, 19.911)	0.0363	
Age (years)						0.5204
<65	9/243 ( 3.7)	7/232 ( 3.0)	0.961	( 0.356, 2.595)	0.9381	
65-74	9/303 ( 3.0)	3/305 ( 1.0)	2.410	( 0.649, 8.951)	0.1752	
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9973
White	16/345 ( 4.6)	6/331 ( 1.8)	2.094	( 0.816, 5.375)	0.1162	
Asian	2/232 ( 0.9)	1/243 ( 0.4)	1.291	( 0.114, 14.625)	0.8363	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	2/ 28 ( 7.1)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	1/ 48 ( 2.1)	2.498	( 0.260, 24.025)	0.4117	
Geographical region						0.8640
North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	2.684	( 0.295, 24.424)	0.3625	
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	1/242 ( 0.4)	1.327	( 0.117, 14.997)	0.8187	
Rest of the World	15/297 ( 5.1)	8/291 ( 2.7)	1.508	( 0.637, 3.567)	0.3468	
PSA at Baseline						0.4036
PSA < median	13/316 ( 4.1)	5/333 ( 1.5)	2.296	( 0.815, 6.463)	0.1056	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	5/316 ( 1.6)	1.118	( 0.362, 3.455)	0.8466	
ECCO at Baseline						0.9399
0	14/466 ( 3.0)	7/461 ( 1.5)	1.673	( 0.671, 4.172)	0.2645	
1	7/186 ( 3.8)	3/187 ( 1.6)	1.529	( 0.391, 5.974)	0.5384	
Gleason score						0.8422
<8	7/122 ( 5.7)	3/118 ( 2.5)	1.890	( 0.488, 7.316)	0.3485	
>=8	12/506 ( 2.4)	6/512 ( 1.2)	1.521	( 0.565, 4.095)	0.4032	
Metastases at initial diagnosis						0.9871
Yes	19/559 ( 3.4)	10/562 ( 1.8)	1.521	( 0.703, 3.290)	0.2834	
No	2/ 86 ( 2.3)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.9372
Yes	15/498 ( 3.0)	7/506 ( 1.4)	1.657	( 0.670, 4.099)	0.2696	
No	6/154 ( 3.9)	3/144 ( 2.1)	1.656	( 0.413, 6.639)	0.4716	
High risk disease						0.8598
Yes	10/453 ( 2.2)	5/457 ( 1.1)	1.494	( 0.504, 4.431)	0.4663	
No	11/199 ( 5.5)	5/193 ( 2.6)	1.844	( 0.640, 5.317)	0.2497	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						
Yes	13/469 ( 2.8)	10/480 ( 2.1)	1.038	( 0.451, 2.390)	0.9293	0.9874
No	8/183 ( 4.4)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

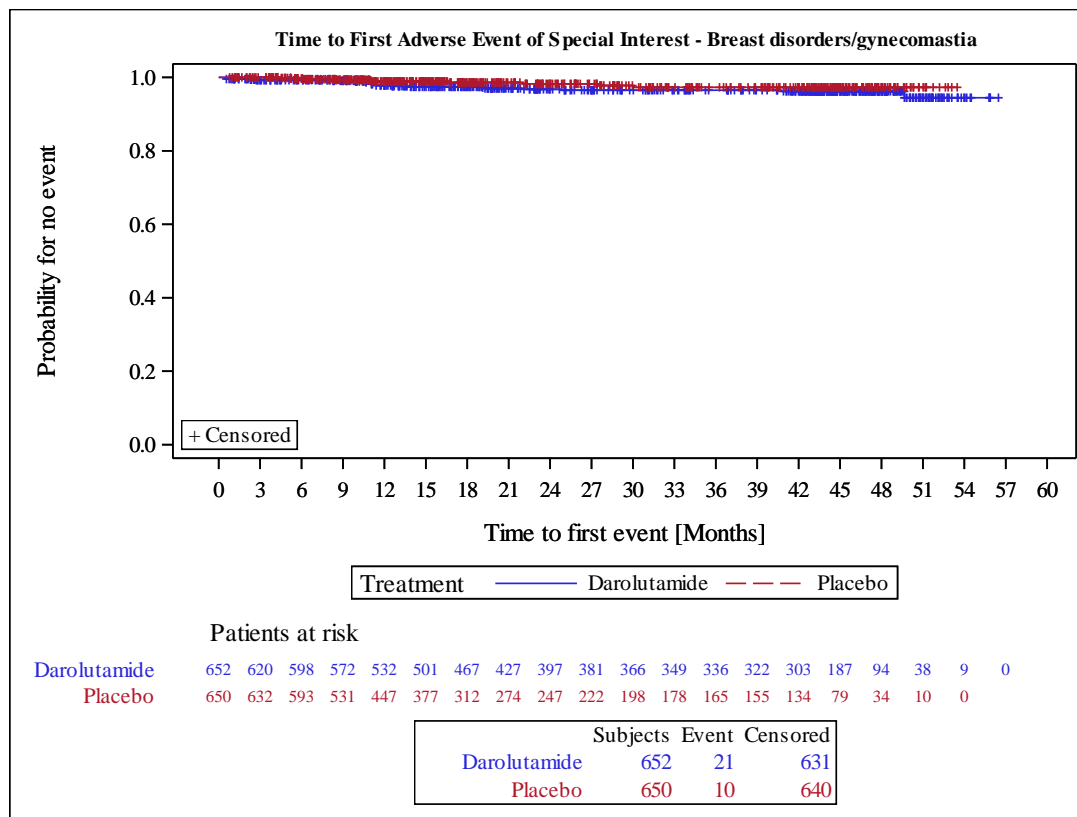
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.13  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	73 ( 11.2)	77 ( 11.8)
Number of censored patients, n (%)	579 ( 88.8)	573 ( 88.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.773	
95% CI	0.560, 1.067	
p-value	0.1167	
Odds Ratio	0.938	
95% CI	0.668, 1.319	
p-value	0.7135	
Relative Risk	0.945	
95% CI	0.699, 1.277	
p-value	0.7135	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.041, 0.028	
p-value	0.7135	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.11.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.482	( 0.277, 22.226)	0.4005	0.2547
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	61/518 ( 11.8)	61/518 ( 11.8)	0.810	( 0.566, 1.159)	0.2482	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	8/111 ( 7.2)	15/117 ( 12.8)	0.463	( 0.195, 1.095)	0.0723	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	37/290 ( 12.8)	36/288 ( 12.5)	0.891	( 0.562, 1.413)	0.6242	0.4603
ALP >= ULN	36/362 ( 9.9)	41/362 ( 11.3)	0.659	( 0.418, 1.039)	0.0708	
<b>Age (years)</b>						
<65	19/243 ( 7.8)	20/232 ( 8.6)	0.713	( 0.378, 1.344)	0.2930	0.8670
65-74	41/303 ( 13.5)	41/305 ( 13.4)	0.830	( 0.536, 1.284)	0.4016	
>=75	13/106 ( 12.3)	16/113 ( 14.2)	0.753	( 0.360, 1.574)	0.4492	
<b>Race</b>						
White	37/345 ( 10.7)	49/331 ( 14.8)	0.592	( 0.385, 0.910)	0.0157	0.2746
Asian	25/232 ( 10.8)	21/243 ( 8.6)	1.049	( 0.585, 1.881)	0.8723	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	3/ 28 ( 10.7)	0.760	( 0.162, 3.559)	0.7273	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	4/ 48 ( 8.3)	1.341	( 0.384, 4.687)	0.6442	
<b>Geographical region</b>						
North America	13/125 ( 10.4)	18/117 ( 15.4)	0.540	( 0.262, 1.113)	0.0903	0.3447
Asia Pacific	25/230 ( 10.9)	21/242 ( 8.7)	1.063	( 0.593, 1.906)	0.8367	
Rest of the World	35/297 ( 11.8)	38/291 ( 13.1)	0.719	( 0.453, 1.143)	0.1617	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	39/316 ( 12.3)	43/333 ( 12.9)	0.819	( 0.530, 1.267)	0.3702	0.7898
PSA >= median	34/336 ( 10.1)	34/316 ( 10.8)	0.729	( 0.450, 1.180)	0.1967	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	52/466 ( 11.2)	54/461 ( 11.7)	0.782	( 0.532, 1.148)	0.2081	0.7399
1	21/186 ( 11.3)	23/187 ( 12.3)	0.736	( 0.405, 1.338)	0.3132	
<b>Gleason score</b>						
<8	20/122 ( 16.4)	15/118 ( 12.7)	1.094	( 0.558, 2.143)	0.7929	0.3058
>=8	51/506 ( 10.1)	59/512 ( 11.5)	0.707	( 0.484, 1.032)	0.0712	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	64/559 ( 11.4)	64/562 ( 11.4)	0.829	( 0.585, 1.176)	0.2928	0.5170
No	9/ 86 ( 10.5)	11/ 82 ( 13.4)	0.609	( 0.251, 1.478)	0.2681	
<b>High volume disease</b>						
Yes	57/498 ( 11.4)	61/506 ( 12.1)	0.758	( 0.526, 1.091)	0.1349	0.9494
No	16/154 ( 10.4)	16/144 ( 11.1)	0.814	( 0.406, 1.634)	0.5628	
<b>High risk disease</b>						
Yes	46/453 ( 10.2)	47/457 ( 10.3)	0.788	( 0.523, 1.189)	0.2558	0.7445
No	27/199 ( 13.6)	30/193 ( 15.5)	0.740	( 0.439, 1.248)	0.2565	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

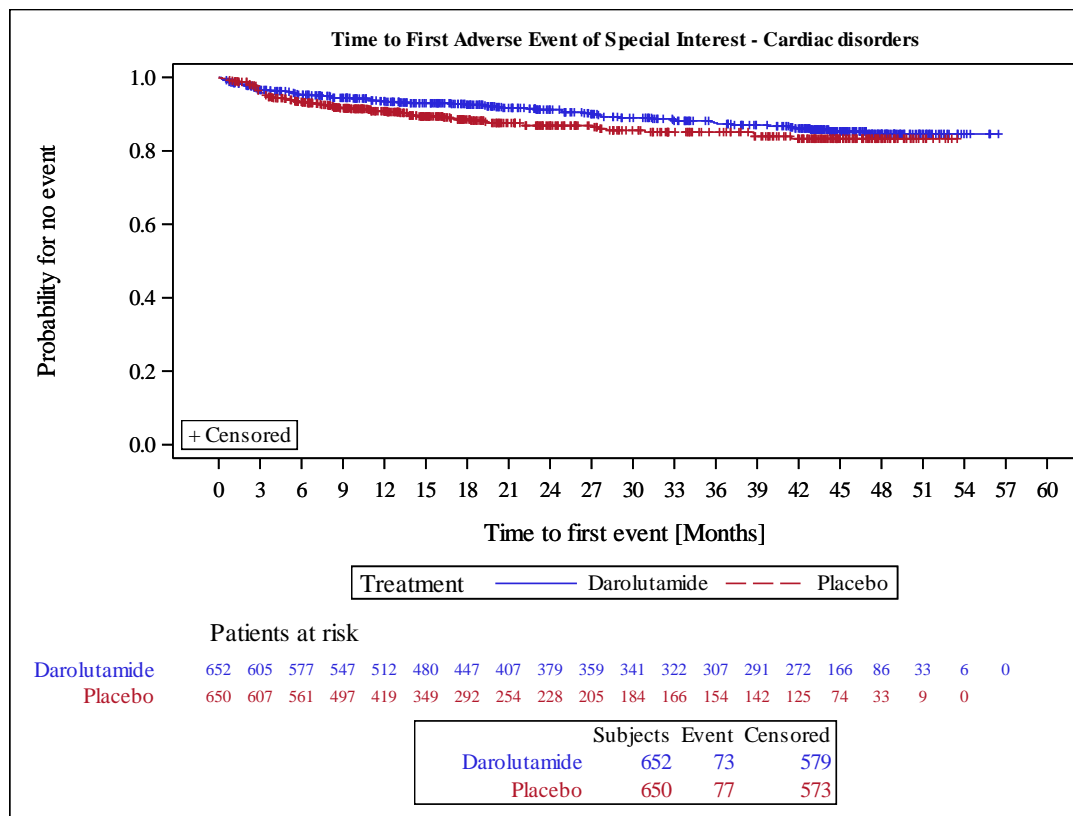
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6644
Yes	46/469 ( 9.8)	47/480 ( 9.8)	0.803	( 0.532, 1.209)	0.2921	
No	27/183 ( 14.8)	30/170 ( 17.6)	0.717	( 0.425, 1.210)	0.2109	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.14  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	9 ( 1.4)	8 ( 1.2)
Number of censored patients, n (%)	643 ( 98.6)	642 ( 98.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.824	
95% CI	0.315, 2.160	
p-value	0.6936	
Odds Ratio	1.123	
95% CI	0.431, 2.930	
p-value	0.8122	
Relative Risk	1.122	
95% CI	0.435, 2.889	
p-value	0.8122	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.011, 0.014	
p-value	0.8120	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.11.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.6441
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	6/518 ( 1.2)	6/518 ( 1.2)	0.689	( 0.218, 2.173)	0.5223	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	1/117 ( 0.9)	2.782	( 0.288, 26.879)	0.3562	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2801
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	4/288 ( 1.4)	0.366	( 0.067, 2.003)	0.2270	
ALP >= ULN	7/362 ( 1.9)	4/362 ( 1.1)	1.318	( 0.378, 4.602)	0.6639	
Age (years)						0.9999
<65	0/243 ( 0.0)	3/232 ( 1.3)	NE	( NE, NE)	NE	
65-74	9/303 ( 3.0)	3/305 ( 1.0)	2.481	( 0.667, 9.228)	0.1612	
>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.2522
White	1/345 ( 0.3)	5/331 ( 1.5)	0.155	( 0.018, 1.337)	0.0518	
Asian	7/232 ( 3.0)	3/243 ( 1.2)	1.758	( 0.450, 6.873)	0.4110	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.1841
North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)	0.918	( 0.057, 14.674)	0.9516	
Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	3/242 ( 1.2)	1.791	( 0.459, 6.997)	0.3951	
Rest of the World	1/297 ( 0.3)	4/291 ( 1.4)	0.193	( 0.021, 1.744)	0.1031	
PSA at Baseline						0.2683
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)	2.914	( 0.302, 28.108)	0.3325	
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	7/316 ( 2.2)	0.522	( 0.172, 1.578)	0.2418	
ECOG at Baseline						0.4379
0	7/466 ( 1.5)	5/461 ( 1.1)	1.009	( 0.316, 3.226)	0.9878	
1	2/186 ( 1.1)	3/187 ( 1.6)	0.489	( 0.080, 2.990)	0.4296	
Gleason score						0.1366
<8	1/122 ( 0.8)	4/118 ( 3.4)	0.195	( 0.022, 1.749)	0.1037	
>=8	7/506 ( 1.4)	4/512 ( 0.8)	1.238	( 0.355, 4.311)	0.7374	
Metastases at initial diagnosis						0.5356
Yes	7/559 ( 1.3)	6/562 ( 1.1)	0.803	( 0.266, 2.424)	0.6970	
No	1/ 86 ( 1.2)	2/ 82 ( 2.4)	0.422	( 0.038, 4.695)	0.4697	
High volume disease						0.2133
Yes	8/498 ( 1.6)	5/506 ( 1.0)	1.246	( 0.402, 3.868)	0.7026	
No	1/154 ( 0.6)	3/144 ( 2.1)	0.219	( 0.023, 2.106)	0.1484	
High risk disease						0.1062
Yes	8/453 ( 1.8)	4/457 ( 0.9)	1.451	( 0.430, 4.899)	0.5461	
No	1/199 ( 0.5)	4/193 ( 2.1)	0.190	( 0.021, 1.710)	0.0981	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.2529
Yes	2/469 ( 0.4)	4/480 ( 0.8)	0.369	( 0.066, 2.048)	0.2358	
No	7/183 ( 3.8)	4/170 ( 2.4)	1.253	( 0.363, 4.320)	0.7206	

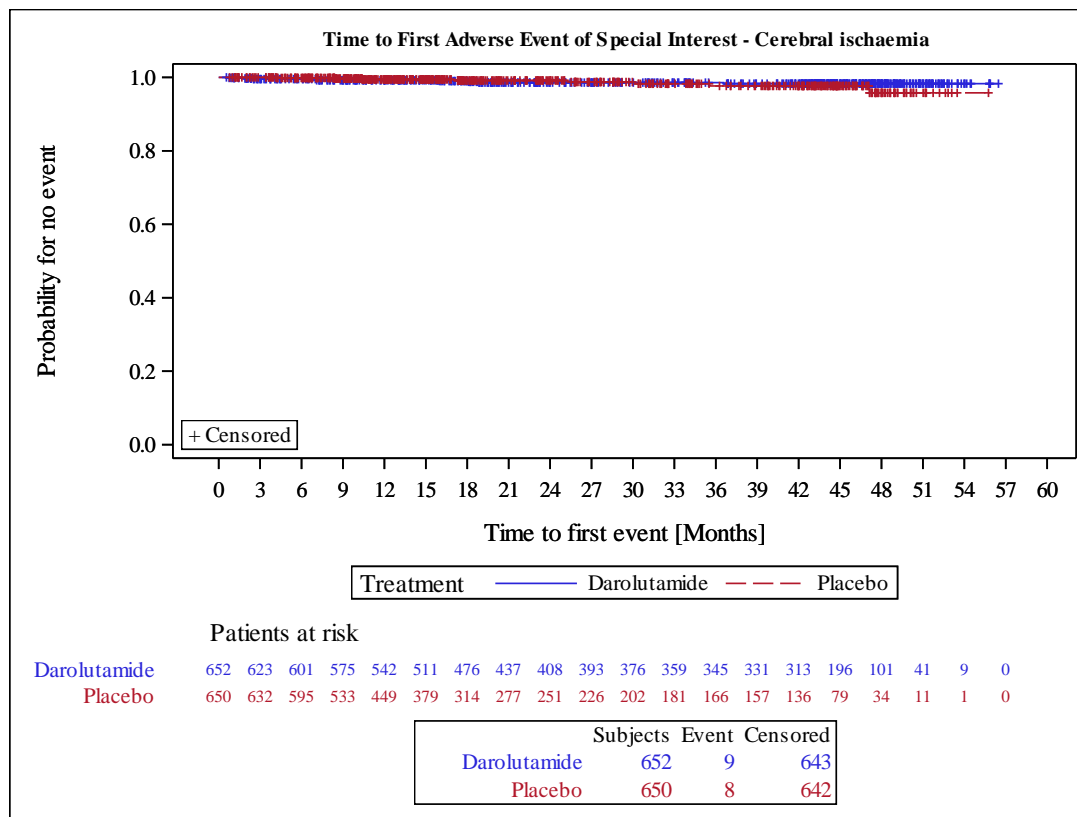
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
Adverse events with missing grade are included in analysis.  
Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.11.15  
 Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/232 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.11.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

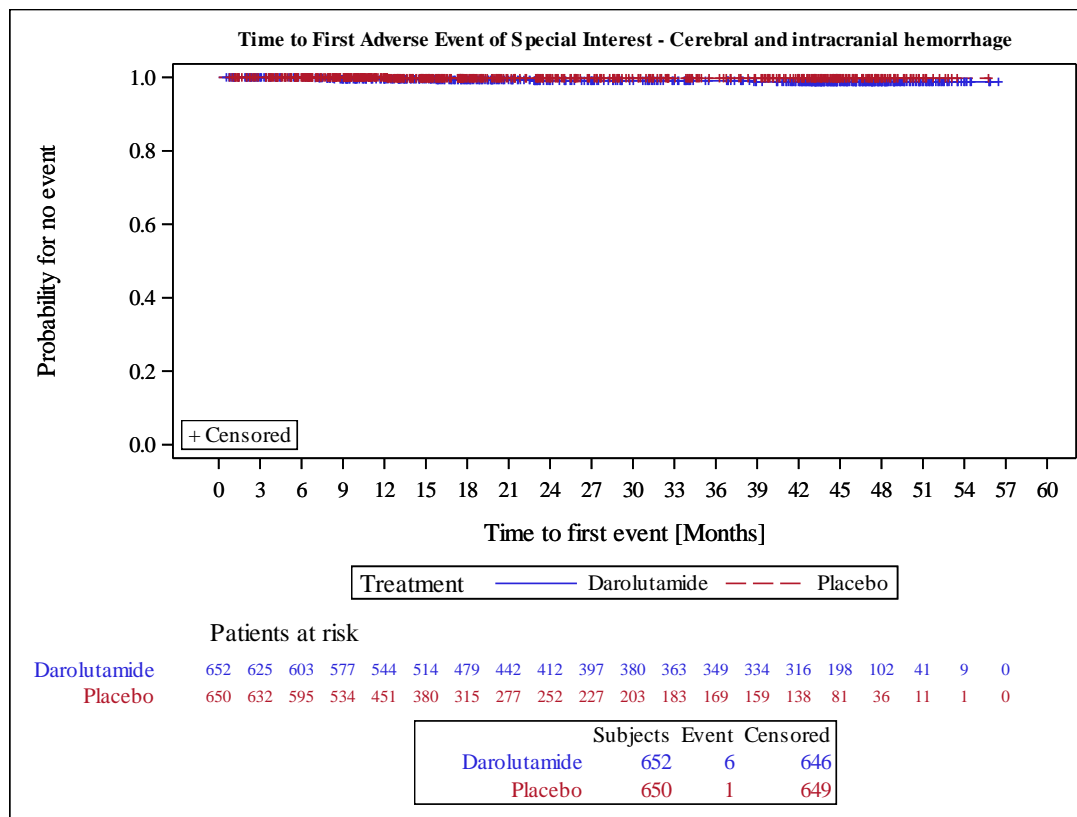
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.11.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	9 ( 1.4)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	643 ( 98.6)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.667	
95% CI	0.268, 1.661	
p-value	0.3815	
Odds Ratio	0.896	
95% CI	0.362, 2.219	
p-value	0.8121	
Relative Risk	0.897	
95% CI	0.367, 2.194	
p-value	0.8121	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.015, 0.011	
p-value	0.8120	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.1.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9982
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	8/518 ( 1.5)	8/518 ( 1.5)	0.759	( 0.281, 2.052)	0.5859	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.675	( 0.042, 10.798)	0.7800	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2539
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	5/288 ( 1.7)	0.284	( 0.055, 1.474)	0.1103	
ALP >= ULN	7/362 ( 1.9)	5/362 ( 1.4)	1.102	( 0.344, 3.529)	0.8704	
Age (years)						0.8213
<65	3/243 ( 1.2)	5/232 ( 2.2)	0.422	( 0.099, 1.802)	0.2309	
65-74	5/303 ( 1.7)	5/305 ( 1.6)	0.791	( 0.227, 2.757)	0.7119	
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9361
White	5/345 ( 1.4)	6/331 ( 1.8)	0.716	( 0.217, 2.363)	0.5822	
Asian	4/232 ( 1.7)	3/243 ( 1.2)	0.863	( 0.192, 3.878)	0.8471	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						
North America	2/125 ( 1.6)	2/117 ( 1.7)				
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	3/242 ( 1.2)				
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	5/291 ( 1.7)				
PSA at Baseline						0.0666
PSA < median	2/316 ( 0.6)	7/333 ( 2.1)	0.219	( 0.045, 1.067)	0.0397	
PSA >= median	7/336 ( 2.1)	3/316 ( 0.9)	1.697	( 0.433, 6.658)	0.4429	
ECOG at Baseline						0.0224
0	2/466 ( 0.4)	8/461 ( 1.7)	0.163	( 0.034, 0.782)	0.0104	
1	7/186 ( 3.8)	2/187 ( 1.1)	2.790	( 0.574, 13.555)	0.1846	
Gleason score						0.9329
<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.718	( 0.045, 11.550)	0.8141	
>=8	8/506 ( 1.6)	9/512 ( 1.8)	0.669	( 0.254, 1.759)	0.4118	
Metastases at initial diagnosis						0.9999
Yes	9/559 ( 1.6)	10/562 ( 1.8)	0.667	( 0.268, 1.661)	0.3812	
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.1654
Yes	8/498 ( 1.6)	6/506 ( 1.2)	1.035	( 0.355, 3.024)	0.9491	
No	1/154 ( 0.6)	4/144 ( 2.8)	0.167	( 0.018, 1.518)	0.0721	
High risk disease						0.0893
Yes	8/453 ( 1.8)	5/457 ( 1.1)	1.243	( 0.401, 3.854)	0.7055	
No	1/199 ( 0.5)	5/193 ( 2.6)	0.140	( 0.016, 1.212)	0.0380	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.1.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.0847
Yes	8/469 ( 1.7)	5/480 ( 1.0)	1.228	( 0.396, 3.807)	0.7217	
No	1/183 ( 0.5)	5/170 ( 2.9)	0.143	( 0.017, 1.237)	0.0407	

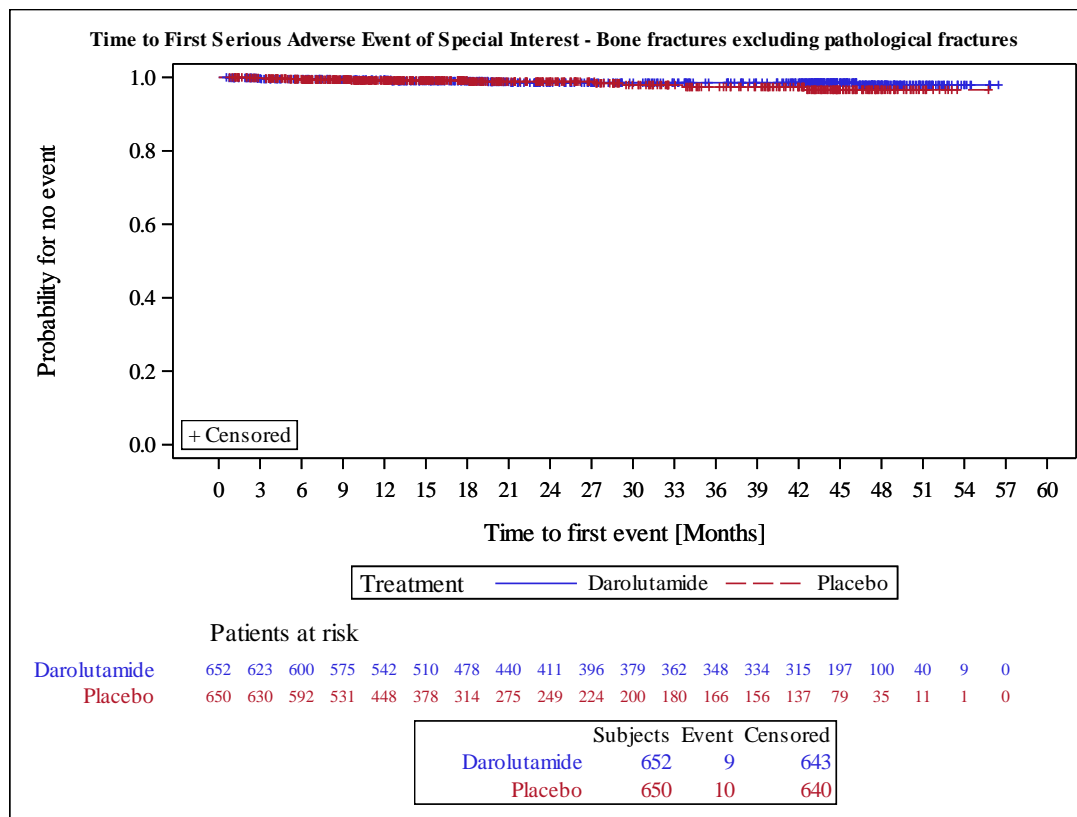
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

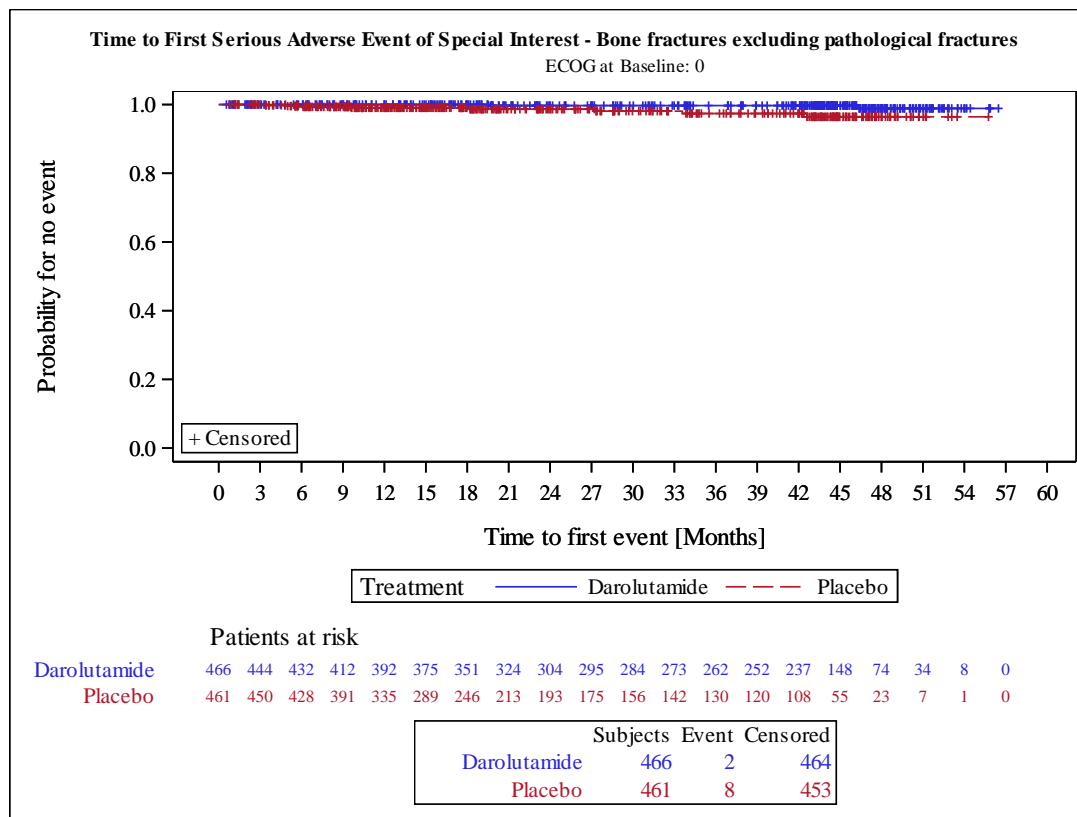


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

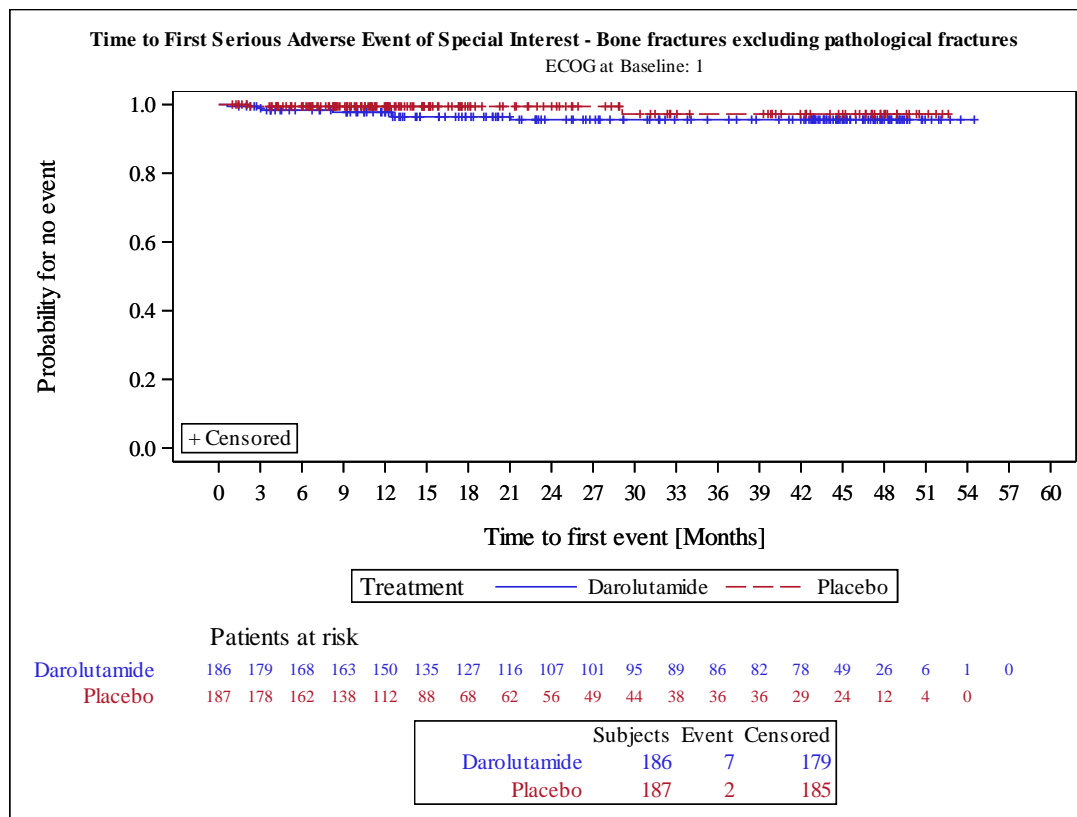


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.2  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	7 ( 1.1)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	643 ( 98.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.335	
95% CI	0.085, 1.318	
p-value	0.1014	
Odds Ratio	0.425	
95% CI	0.109, 1.649	
p-value	0.2160	
Relative Risk	0.427	
95% CI	0.111, 1.645	
p-value	0.2163	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.016, 0.003	
p-value	0.2024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.2.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)				
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	6/518 ( 1.2)				
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)				
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)				
ALP >= ULN	2/362 ( 0.6)	6/362 ( 1.7)				
<b>Age (years)</b>						
<65	1/243 ( 0.4)	4/232 ( 1.7)				
65-74	2/303 ( 0.7)	2/305 ( 0.7)				
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)				
<b>Race</b>						
White	0/345 ( 0.0)	2/331 ( 0.6)				
Asian	3/232 ( 1.3)	3/243 ( 1.2)				
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)				
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)				
<b>Geographical region</b>						
North America	0/125 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)				
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	3/242 ( 1.2)				
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	3/291 ( 1.0)				
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	2/316 ( 0.6)	2/333 ( 0.6)				
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	5/316 ( 1.6)				
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	2/466 ( 0.4)	5/461 ( 1.1)				
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)				
<b>Gleason score</b>						
<8	0/122 ( 0.0)	2/118 ( 1.7)				
>=8	3/506 ( 0.6)	5/512 ( 1.0)				
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	3/559 ( 0.5)	7/562 ( 1.2)	0.335	( 0.085, 1.321)	0.1021	0.9998
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
<b>High volume disease</b>						
Yes	2/498 ( 0.4)	6/506 ( 1.2)				
No	1/154 ( 0.6)	1/144 ( 0.7)				
<b>High risk disease</b>						
Yes	2/453 ( 0.4)	5/457 ( 1.1)				
No	1/199 ( 0.5)	2/193 ( 1.0)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.2.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

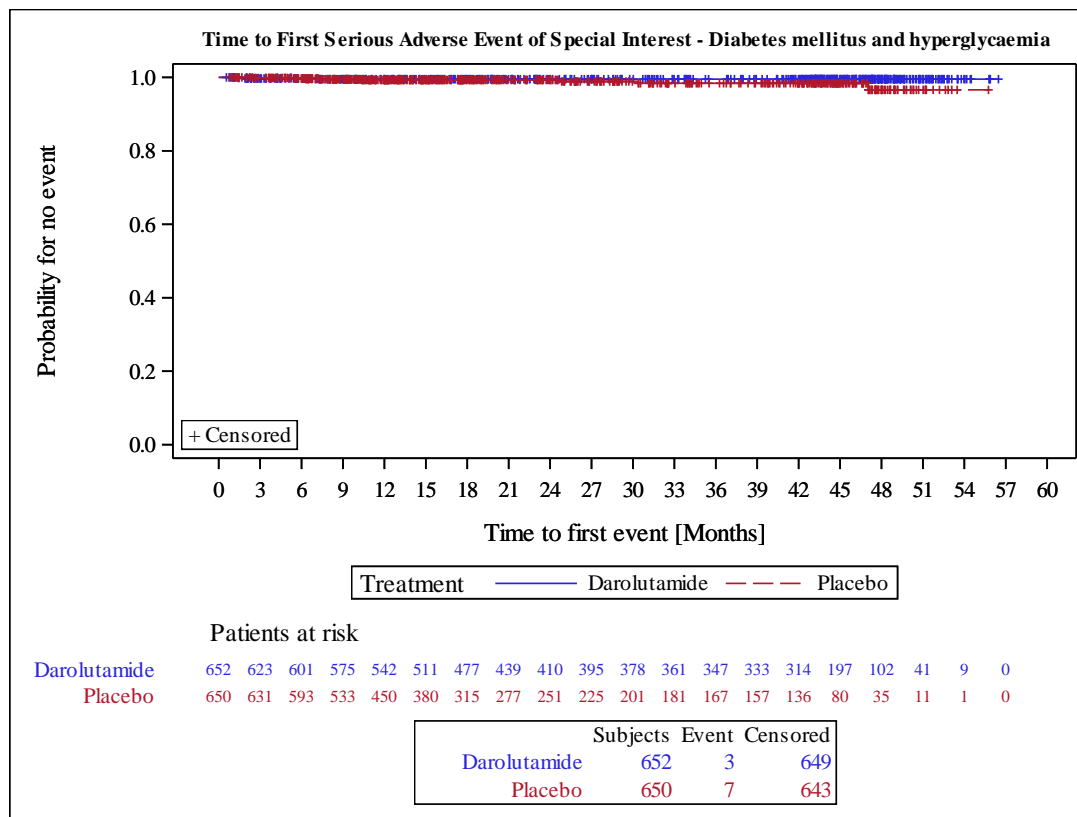
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	2/469 ( 0.4)	1/480 ( 0.2)			
No	1/183 ( 0.5)	6/170 ( 3.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.3  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	2 ( 0.3)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	650 ( 99.7)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	5.000	
95% CI	0.240, 104.349	
p-value	0.2992	
Relative Risk	4.985	
95% CI	0.240, 103.626	
p-value	0.2995	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.001, 0.007	
p-value	0.1567	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.3.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	2/345 ( 0.6)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	2/125 ( 1.6)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	2/186 ( 1.1)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	2/506 ( 0.4)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	2/559 ( 0.4)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	2/498 ( 0.4)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.3.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fall - Subgroup analysis (safety analysis set)

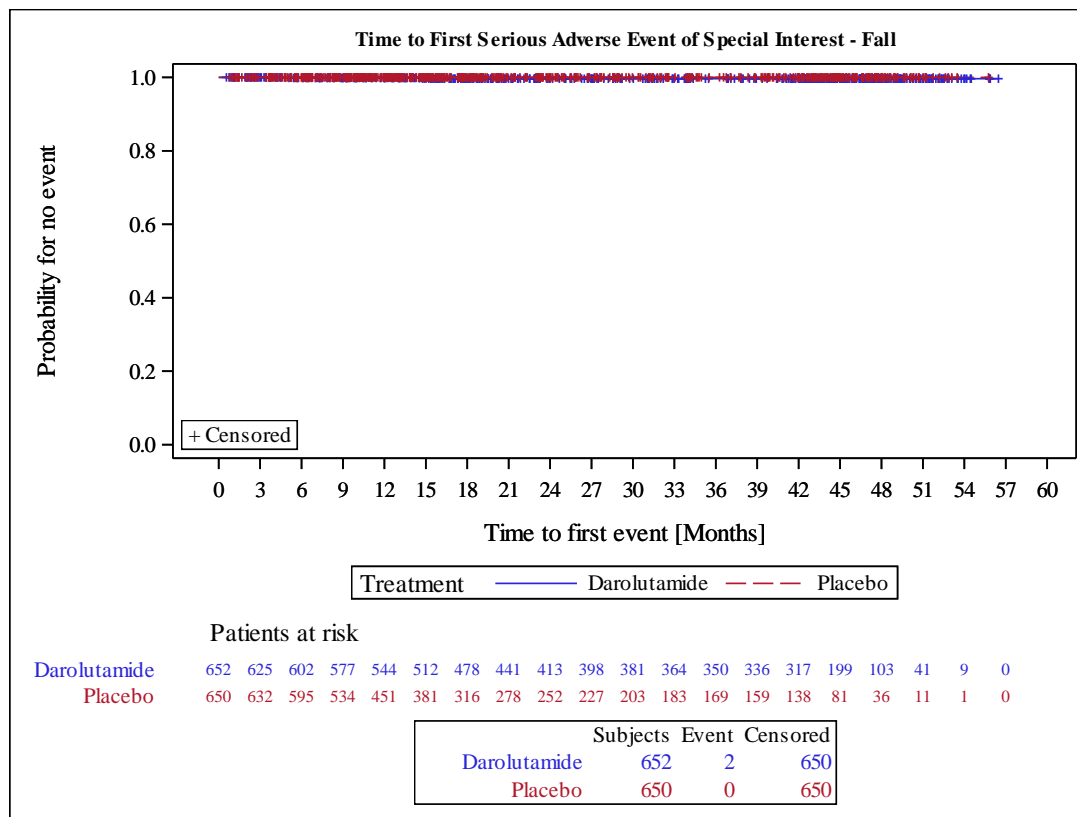
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	0/480 ( 0.0)			
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.4

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	2 ( 0.3)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	648 ( 99.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.495	
95% CI	0.250, 8.945	
p-value	0.6577	
Odds Ratio	1.498	
95% CI	0.249, 8.993	
p-value	0.6587	
Relative Risk	1.495	
95% CI	0.251, 8.920	
p-value	0.6588	
Risk Difference	0.002	
95% CI	-0.005, 0.008	
p-value	0.6565	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.4.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	2/518 ( 0.4)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	3/290 ( 1.0)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	1/106 ( 0.9)	1/113 ( 0.9)			
<b>Race</b>					
White	1/345 ( 0.3)	1/331 ( 0.3)			
Asian	1/232 ( 0.4)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)			
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)			
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	2/297 ( 0.7)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	1/316 ( 0.3)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)			
1	2/186 ( 1.1)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	2/122 ( 1.6)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	2/512 ( 0.4)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	2/559 ( 0.4)	2/562 ( 0.4)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	2/498 ( 0.4)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	1/144 ( 0.7)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.4.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

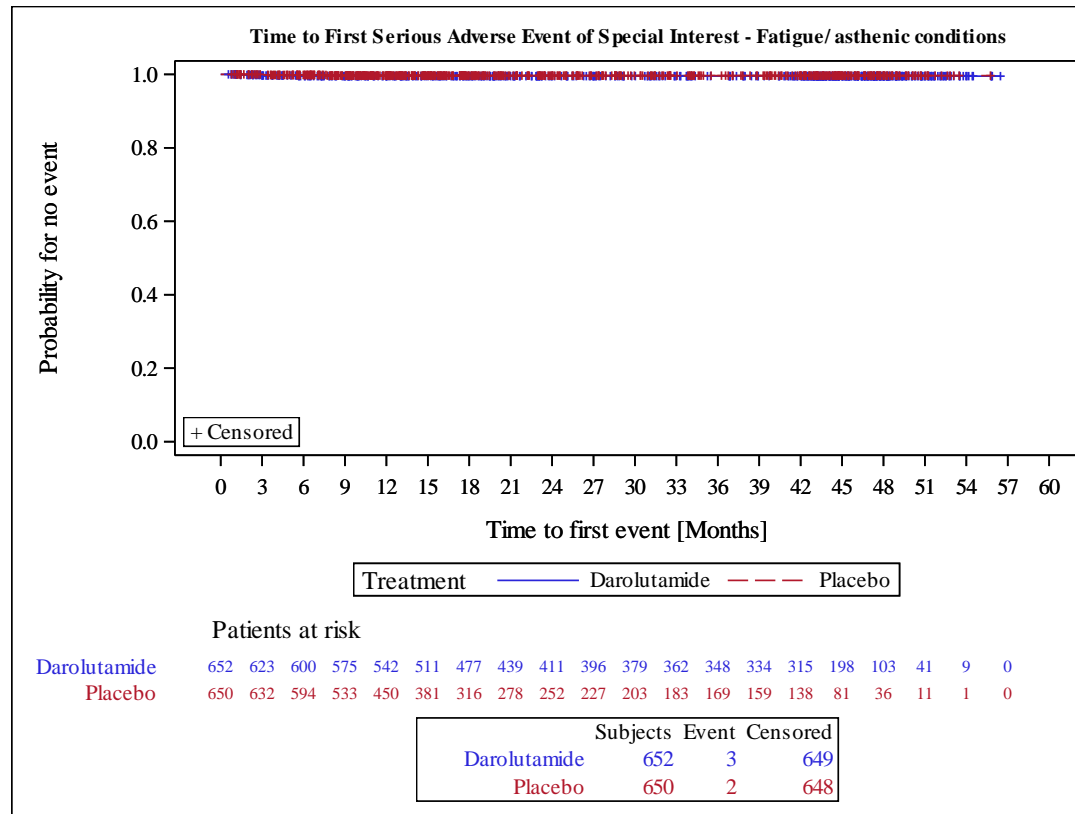
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	3/469 ( 0.6)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	2/170 ( 1.2)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.5  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.5.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.5.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Weight decreased - Subgroup analysis (safety analysis set)

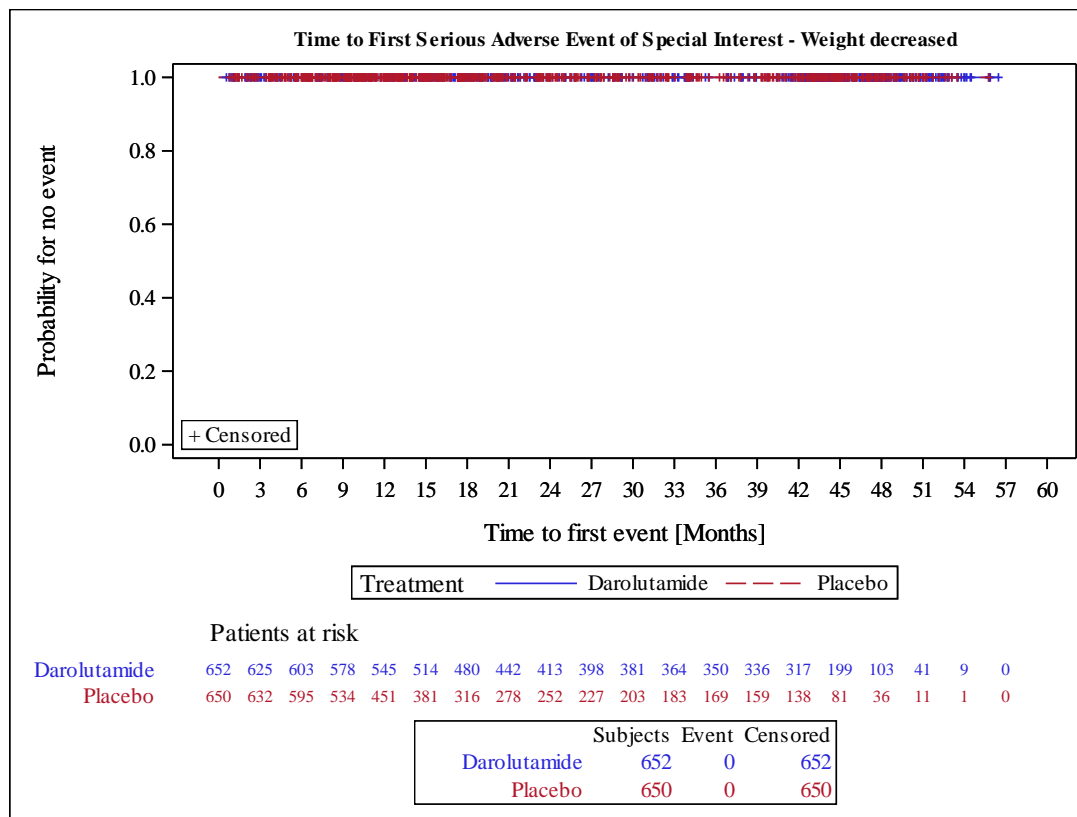
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.6  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.002	
95% CI	0.063, 16.012	
p-value	0.9991	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.062, 15.972	
p-value	0.9983	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.062, 15.905	
p-value	0.9983	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.004, 0.004	
p-value	0.9983	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.6.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	1/303 ( 0.3)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	1/232 ( 0.4)	1/243 ( 0.4)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	1/242 ( 0.4)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	1/498 ( 0.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.6.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Rash - Subgroup analysis (safety analysis set)

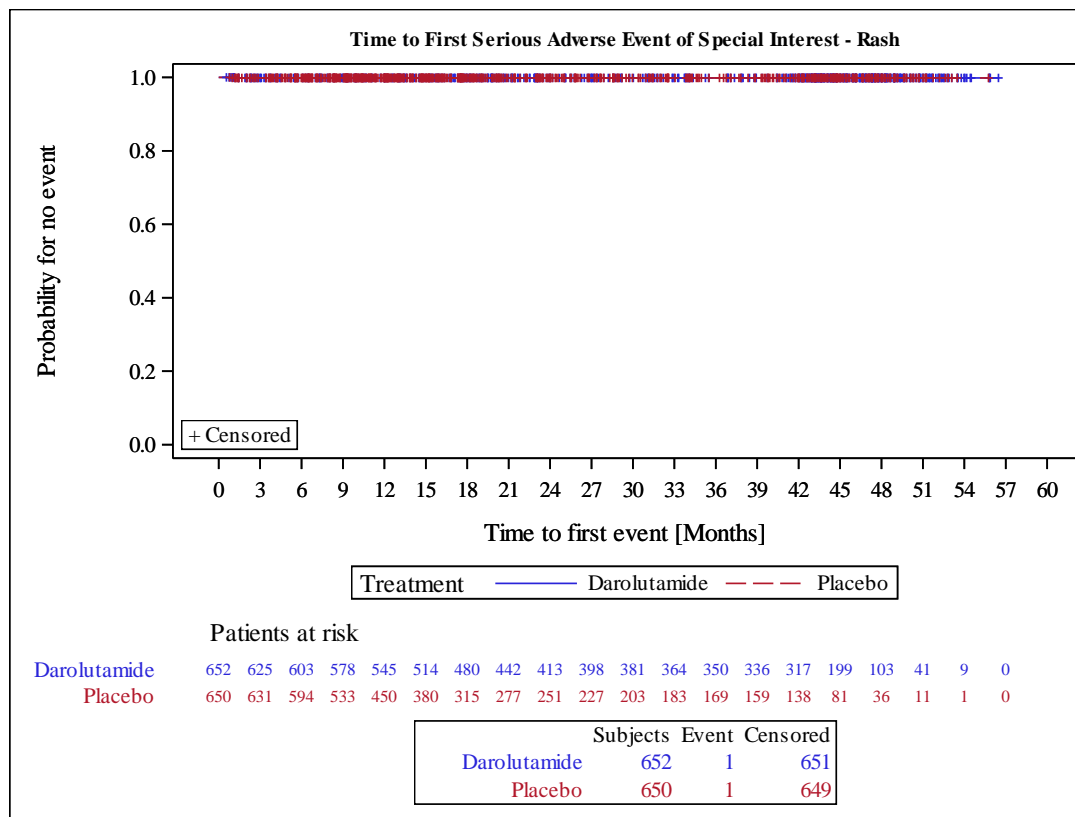
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.7  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	2.995	
95% CI	0.122, 73.665	
p-value	0.5019	
Relative Risk	2.991	
95% CI	0.122, 73.282	
p-value	0.5021	
Risk Difference	0.002	
95% CI	-0.001, 0.005	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.7.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	1/466 ( 0.2)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	1/498 ( 0.2)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.7.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Seizure - Subgroup analysis (safety analysis set)

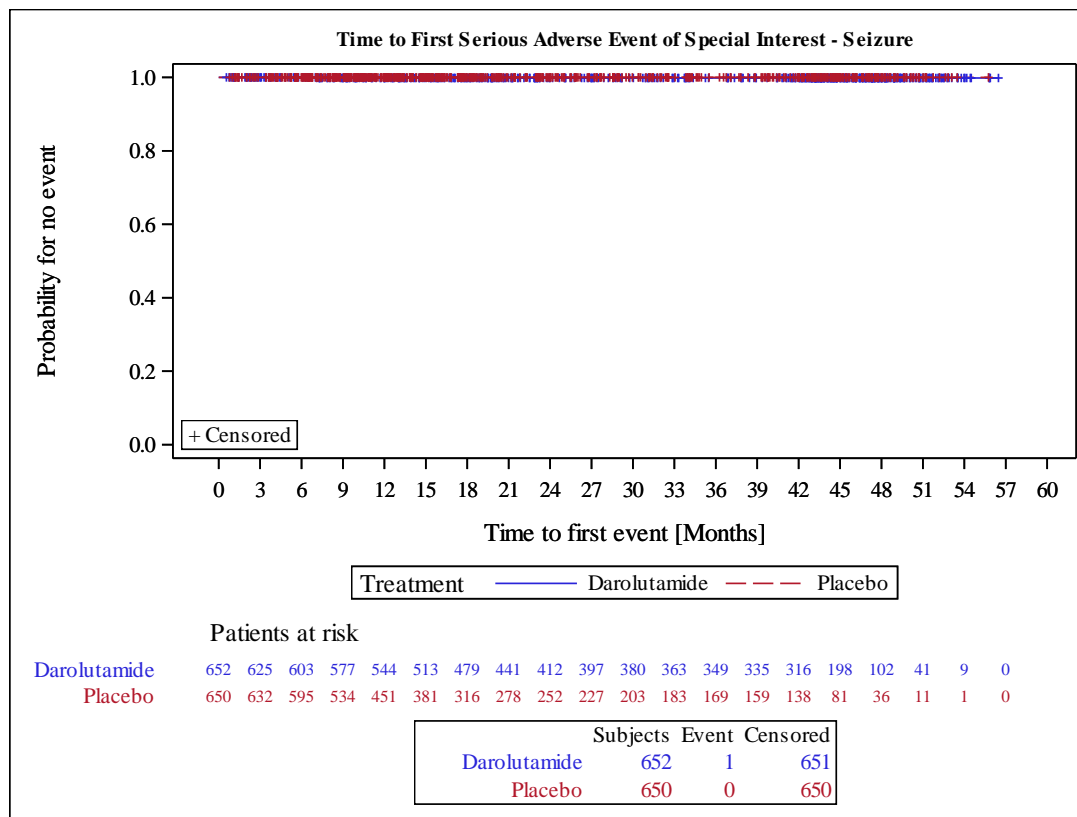
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.8  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	651 ( 99.8)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.602	
95% CI	0.037, 9.835	
p-value	0.7188	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.062, 15.972	
p-value	0.9983	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.062, 15.905	
p-value	0.9983	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.004, 0.004	
p-value	0.9983	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.8.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis	
			Hazard Ratio (95% CI)	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>				
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	1/518 ( 0.2)		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)		
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>				
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)		
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)		
<b>Age (years)</b>				
<65	1/243 ( 0.4)	1/232 ( 0.4)		
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)		
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)		
<b>Race</b>				
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)		
Asian	0/232 ( 0.0)	1/243 ( 0.4)		
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)		
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)		
<b>Geographical region</b>				
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)		
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	1/242 ( 0.4)		
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)		
<b>PSA at Baseline</b>				
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)		
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)		
<b>ECOG at Baseline</b>				
0	1/466 ( 0.2)	1/461 ( 0.2)		
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)		
<b>Gleason score</b>				
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)		
>=8	1/506 ( 0.2)	1/512 ( 0.2)		
<b>Metastases at initial diagnosis</b>				
Yes	1/559 ( 0.2)	1/562 ( 0.2)		
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)		
<b>High volume disease</b>				
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)		
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)		
<b>High risk disease</b>				
Yes	1/453 ( 0.2)	1/457 ( 0.2)		
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.8.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Hypertension - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

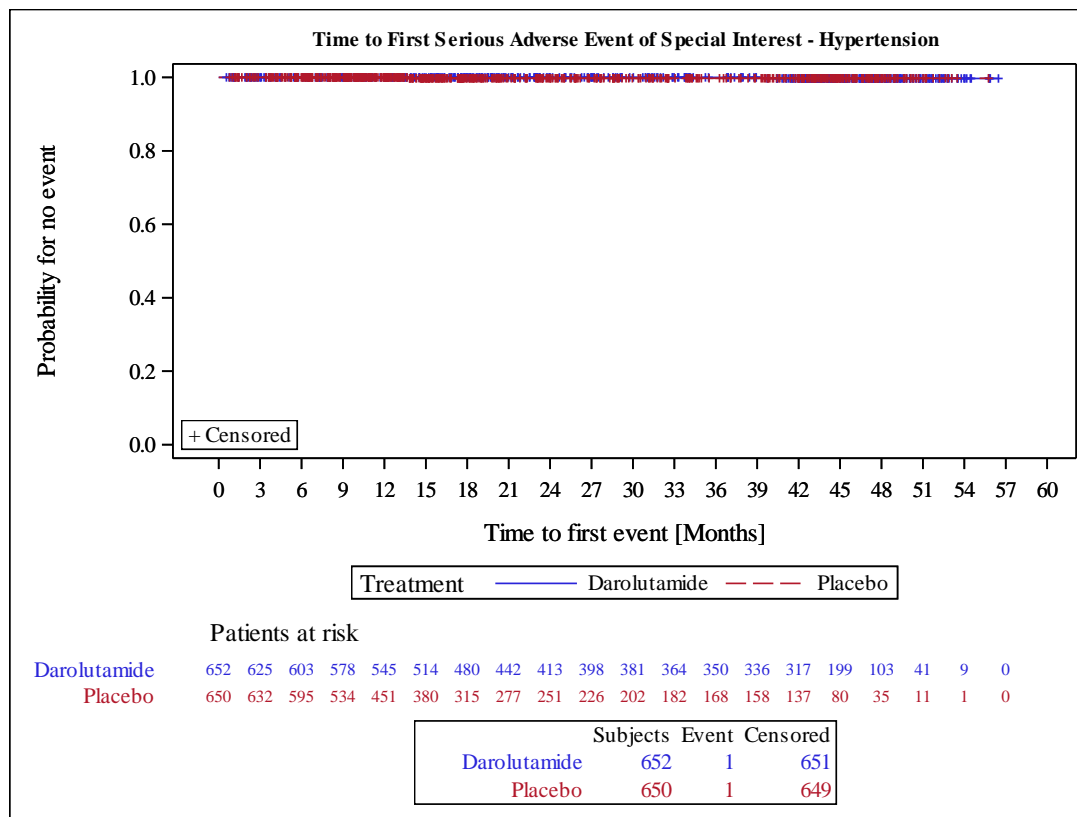
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	1/170 ( 0.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.9

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.9.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.9.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

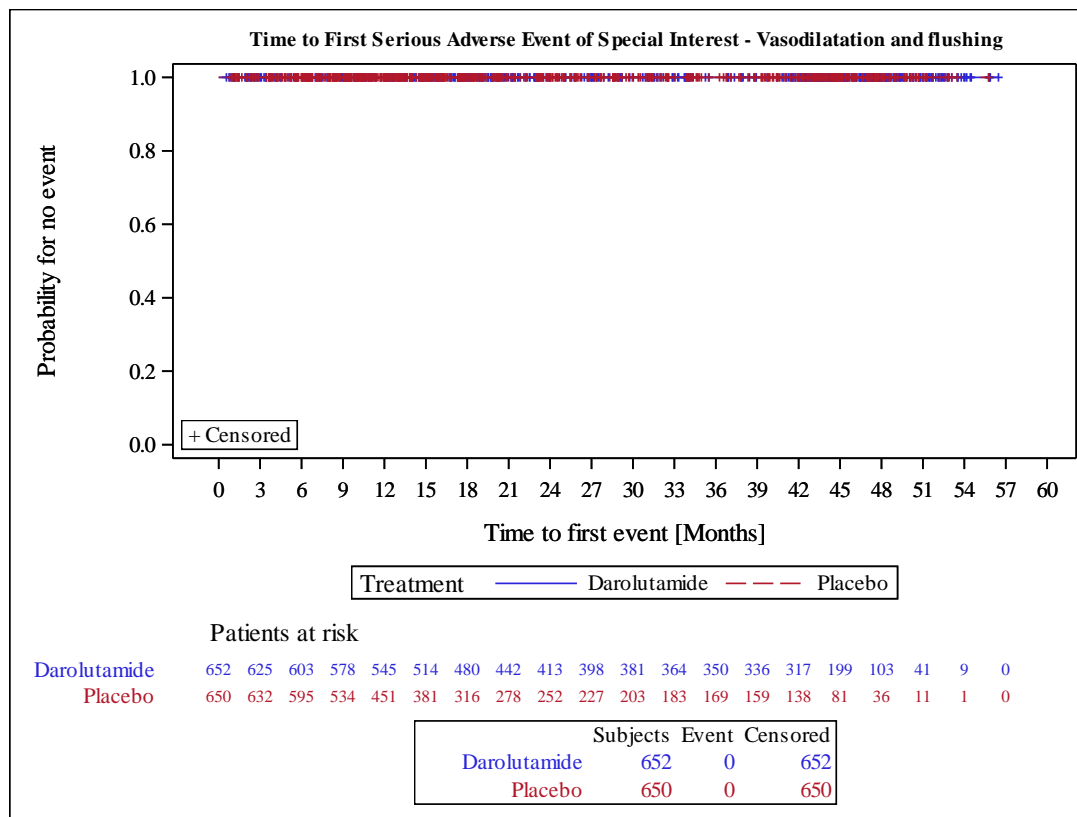
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.10

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.10.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.10.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Mental impairment disorders - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

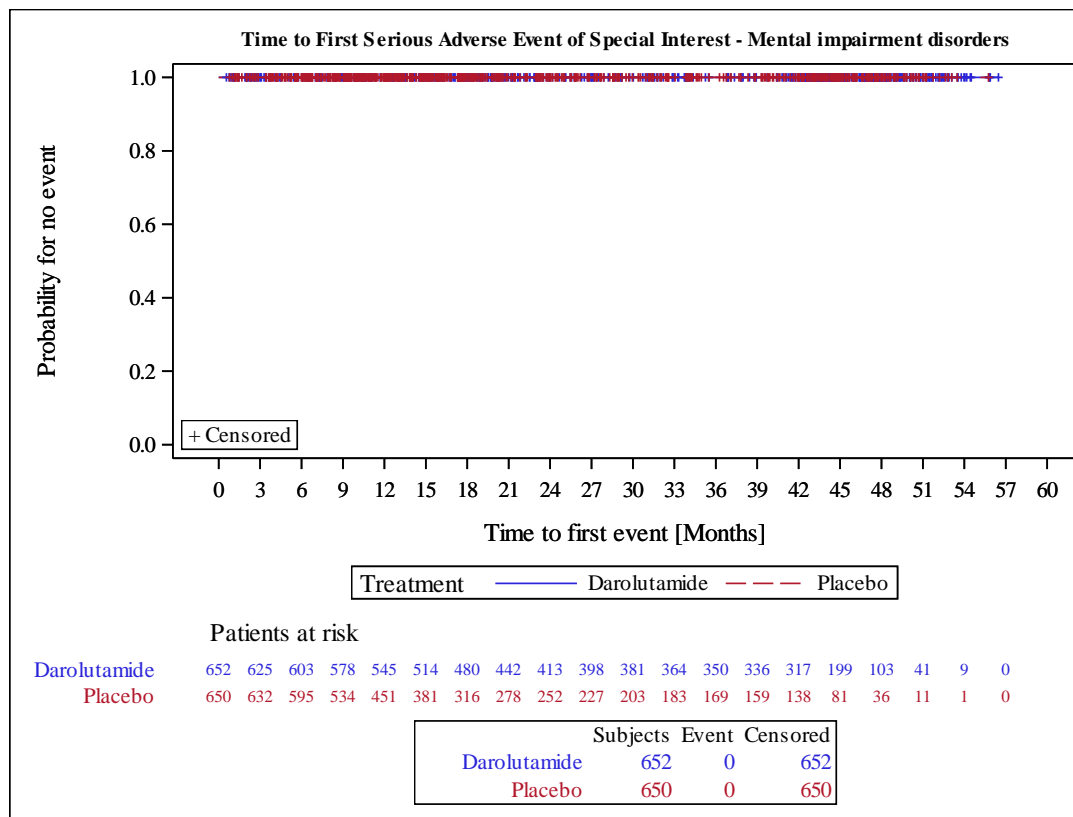
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.11

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.11.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.11.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Depressed mood disorders - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

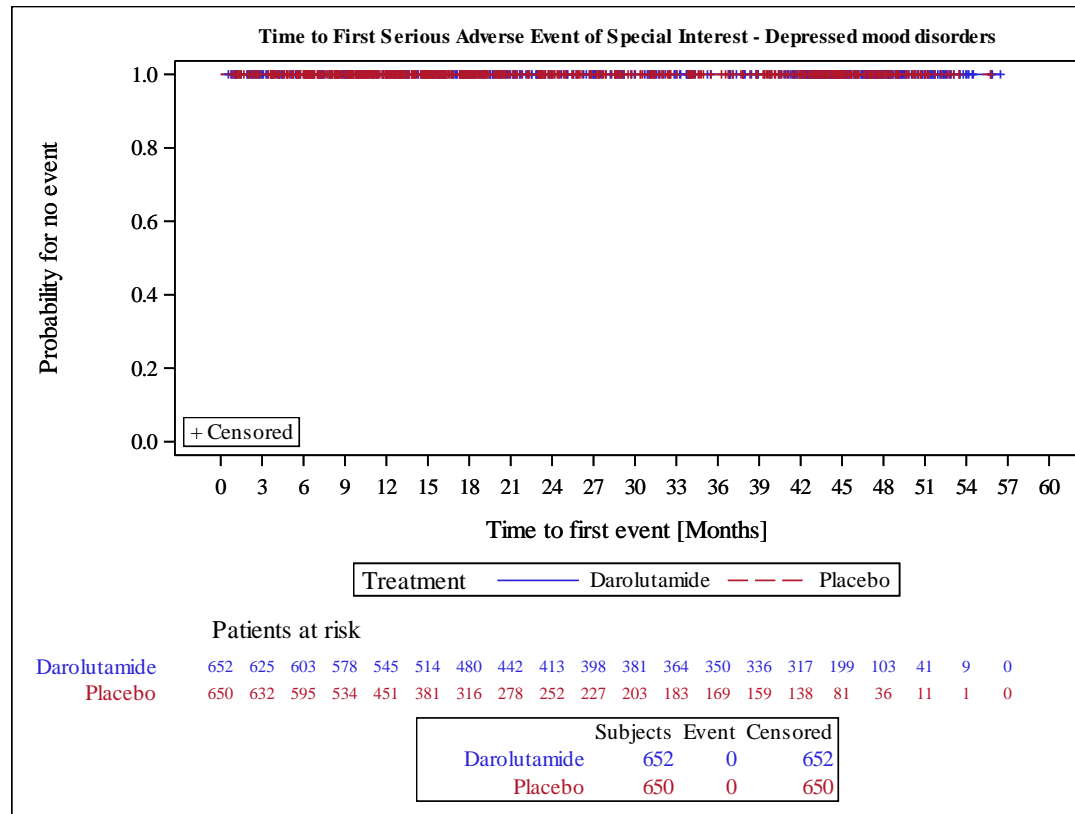
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.12.12

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.12.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.12.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

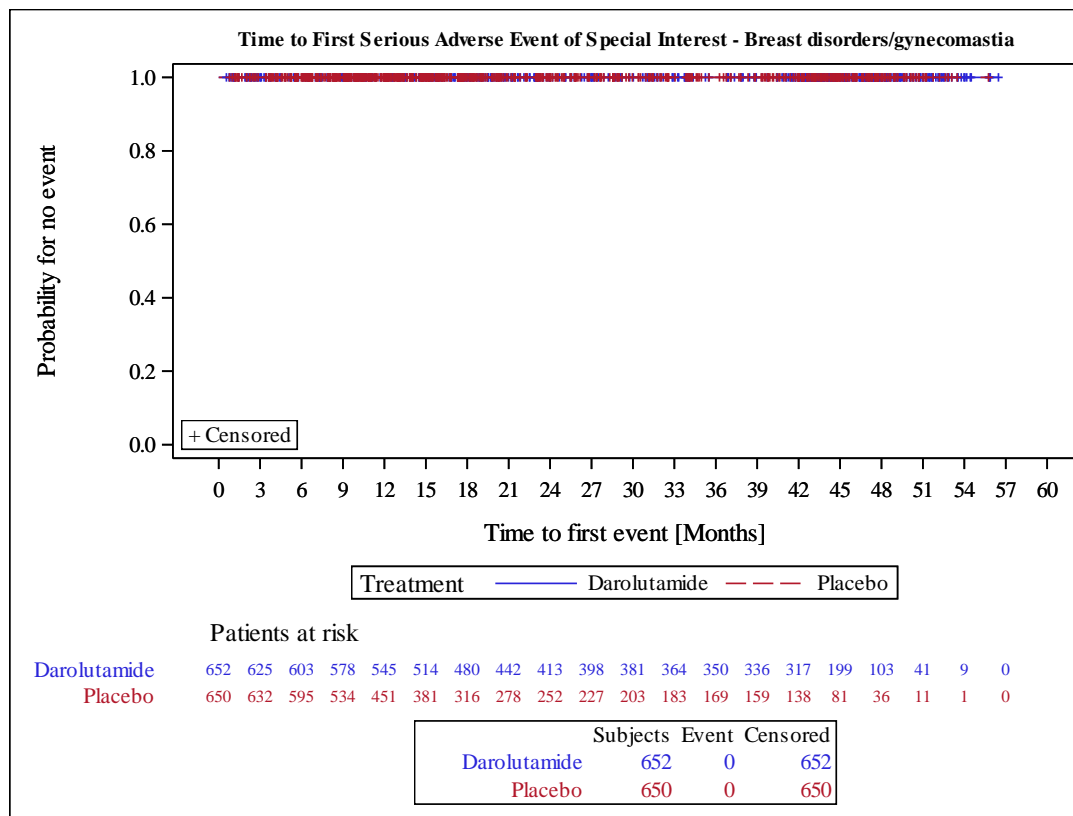
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.13  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	19 ( 2.9)	19 ( 2.9)
Number of censored patients, n (%)	633 ( 97.1)	631 ( 97.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.780	
95% CI	0.410, 1.484	
p-value	0.4476	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.523, 1.901	
p-value	0.9923	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.533, 1.865	
p-value	0.9923	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.018, 0.018	
p-value	0.9923	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.12.13.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
				(95% CI)			
Extent of Disease (eCRF)							0.9476
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	16/518 ( 3.1)	16/518 ( 3.1)	0.760	( 0.376, 1.537)	0.4440		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.582	( 0.097, 3.508)	0.5503		
ALP Stratification Factor (eCRF)							0.5768
ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	11/288 ( 3.8)	0.669	( 0.275, 1.629)	0.3732		
ALP >= ULN	10/362 ( 2.8)	8/362 ( 2.2)	0.898	( 0.348, 2.317)	0.8241		
Age (years)							0.5419
<65	3/243 ( 1.2)	1/232 ( 0.4)	1.736	( 0.174, 17.322)	0.6340		
65-74	10/303 ( 3.3)	13/305 ( 4.3)	0.643	( 0.280, 1.478)	0.2948		
>=75	6/106 ( 5.7)	5/113 ( 4.4)	0.979	( 0.295, 3.251)	0.9727		
Race							0.9425
White	13/345 ( 3.8)	13/331 ( 3.9)	0.724	( 0.332, 1.578)	0.4146		
Asian	4/232 ( 1.7)	5/243 ( 2.1)	0.722	( 0.192, 2.721)	0.6284		
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	1/ 48 ( 2.1)	1.347	( 0.116, 15.622)	0.8112		
Geographical region							0.3180
North America	2/125 ( 1.6)	5/117 ( 4.3)	0.133	( 0.015, 1.153)	0.0321		
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	5/242 ( 2.1)	0.730	( 0.194, 2.747)	0.6397		
Rest of the World	13/297 ( 4.4)	9/291 ( 3.1)	1.097	( 0.465, 2.591)	0.8321		
PSA at Baseline							0.6908
PSA < median	9/316 ( 2.8)	11/333 ( 3.3)	0.694	( 0.284, 1.694)	0.4194		
PSA >= median	10/336 ( 3.0)	8/316 ( 2.5)	0.859	( 0.333, 2.215)	0.7536		
ECCG at Baseline							0.5301
0	12/466 ( 2.6)	14/461 ( 3.0)	0.684	( 0.314, 1.490)	0.3365		
1	7/186 ( 3.8)	5/187 ( 2.7)	1.087	( 0.340, 3.470)	0.8875		
Gleason score							0.8592
<8	5/122 ( 4.1)	6/118 ( 5.1)	0.694	( 0.211, 2.283)	0.5454		
>=8	12/506 ( 2.4)	13/512 ( 2.5)	0.696	( 0.314, 1.545)	0.3704		
Metastases at initial diagnosis							0.5247
Yes	18/559 ( 3.2)	17/562 ( 3.0)	0.830	( 0.424, 1.624)	0.5851		
No	1/ 86 ( 1.2)	2/ 82 ( 2.4)	0.391	( 0.035, 4.344)	0.4282		
High volume disease							0.4368
Yes	15/498 ( 3.0)	13/506 ( 2.6)	0.863	( 0.406, 1.836)	0.7024		
No	4/154 ( 2.6)	6/144 ( 4.2)	0.561	( 0.157, 1.997)	0.3653		
High risk disease							0.3283
Yes	11/453 ( 2.4)	8/457 ( 1.8)	0.982	( 0.388, 2.480)	0.9687		
No	8/199 ( 4.0)	11/193 ( 5.7)	0.618	( 0.248, 1.541)	0.2968		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.13.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cardiac disorders - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

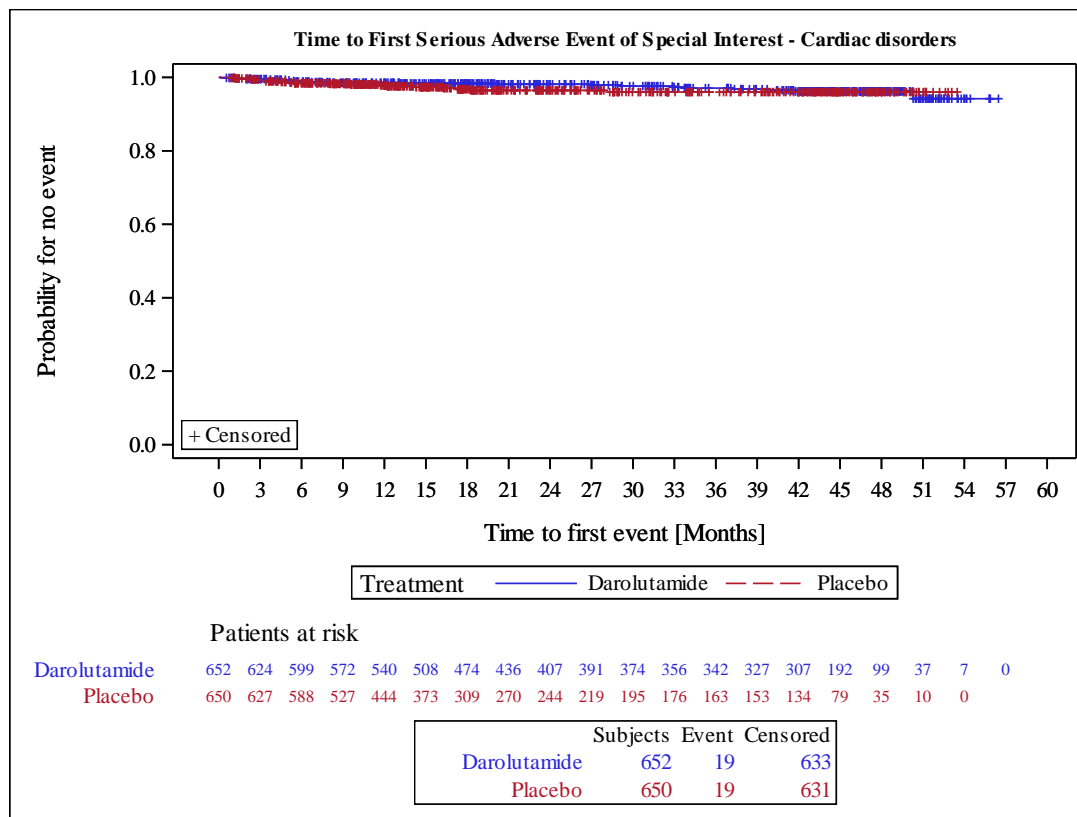
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.5634
Yes	7/469 ( 1.5)	9/480 ( 1.9)	0.660	( 0.244, 1.786)	0.4101	
No	12/183 ( 6.6)	10/170 ( 5.9)	0.881	( 0.378, 2.054)	0.7685	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.14  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	7 ( 1.1)	5 ( 0.8)
Number of censored patients, n (%)	645 ( 98.9)	645 ( 99.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.011	
95% CI	0.318, 3.220	
p-value	0.9846	
Odds Ratio	1.400	
95% CI	0.442, 4.434	
p-value	0.5673	
Relative Risk	1.396	
95% CI	0.445, 4.375	
p-value	0.5674	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.007, 0.013	
p-value	0.5654	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.14.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	4/518 ( 0.8)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	3/288 ( 1.0)			
ALP >= ULN	5/362 ( 1.4)	2/362 ( 0.6)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	7/303 ( 2.3)	2/305 ( 0.7)			
>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	3/331 ( 0.9)			
Asian	6/232 ( 2.6)	2/243 ( 0.8)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	6/230 ( 2.6)	2/242 ( 0.8)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	3/291 ( 1.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	0/333 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	5/316 ( 1.6)	0.776	( 0.233, 2.585)	0.6785
<b>ECCO at Baseline</b>					
0	6/466 ( 1.3)	3/461 ( 0.7)			
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	3/118 ( 2.5)			
>=8	5/506 ( 1.0)	2/512 ( 0.4)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	6/559 ( 1.1)	3/562 ( 0.5)			
No	0/ 86 ( 0.0)	2/ 82 ( 2.4)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	3/506 ( 0.6)			
No	1/154 ( 0.6)	2/144 ( 1.4)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	6/453 ( 1.3)	2/457 ( 0.4)			
No	1/199 ( 0.5)	3/193 ( 1.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.14.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

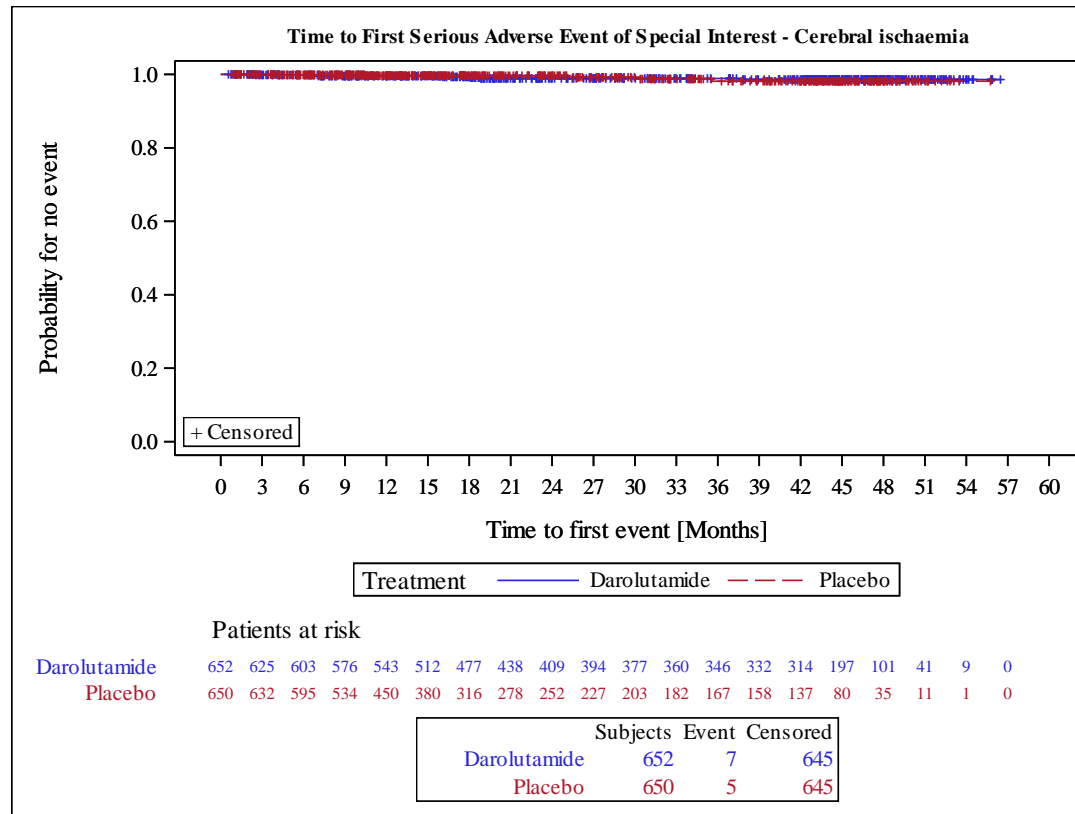
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	2/469 ( 0.4)	3/480 ( 0.6)			
No	5/183 ( 2.7)	2/170 ( 1.2)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.15  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.12.15.1  
 Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/232 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.12.15.1

Summary of Serious Adverse Events of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

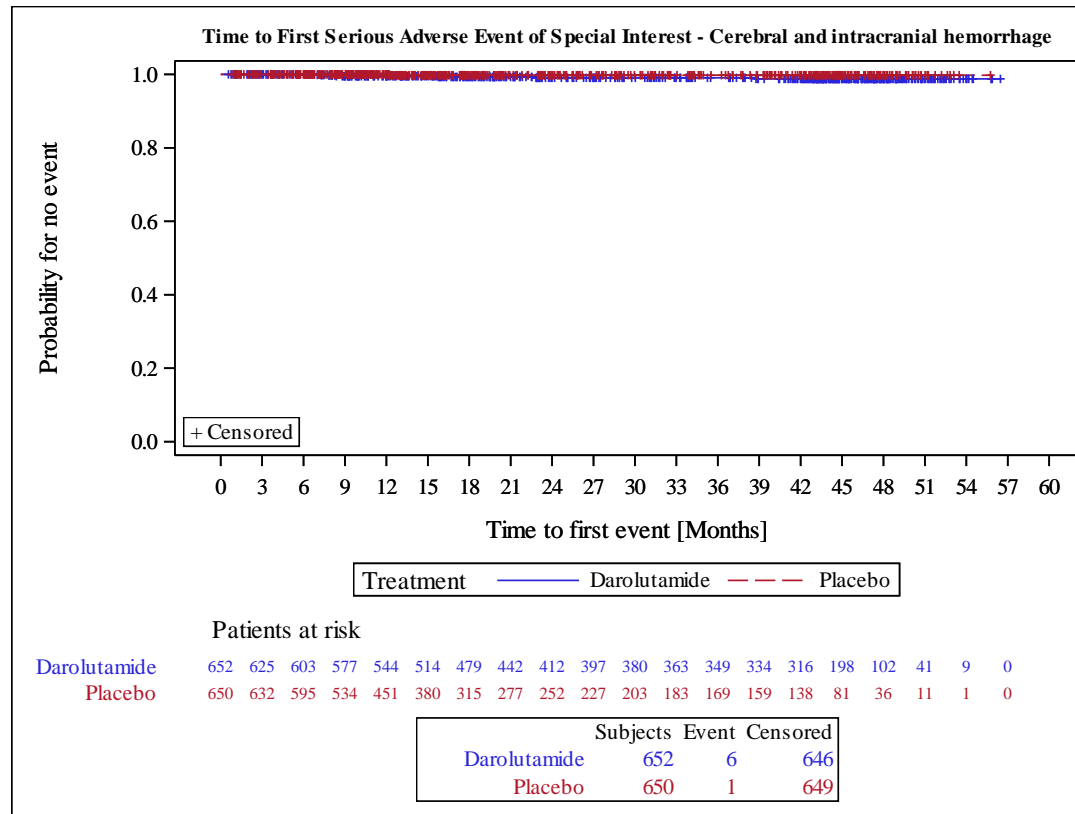
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.12.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Topics - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade  $\geq 3$  - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	10 ( 1.5)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	642 ( 98.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.512	
95% CI	0.228, 1.151	
p-value	0.0994	
Odds Ratio	0.659	
95% CI	0.294, 1.479	
p-value	0.3122	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.301, 1.468	
p-value	0.3125	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.023, 0.007	
p-value	0.3089	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.1.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
				(95% CI)			
Extent of Disease (eCRF)							0.9999
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	2/ 15 ( 13.3)	NE	( NE, NE)	NE		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	10/518 ( 1.9)	11/518 ( 2.1)	0.708	( 0.297, 1.686)	0.4329		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)	NE	( NE, NE)	NE		
ALP Stratification Factor (eCRF)							0.0893
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	7/288 ( 2.4)	0.105	( 0.013, 0.860)	0.0105		
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	8/362 ( 2.2)	0.893	( 0.339, 2.352)	0.8192		
Age (years)							0.8122
<65	3/243 ( 1.2)	6/232 ( 2.6)	0.342	( 0.084, 1.393)	0.1180		
65-74	6/303 ( 2.0)	8/305 ( 2.6)	0.631	( 0.217, 1.832)	0.3931		
>=75	1/106 ( 0.9)	1/113 ( 0.9)	0.857	( 0.053, 13.944)	0.9138		
Race							0.9108
White	6/345 ( 1.7)	10/331 ( 3.0)	0.517	( 0.187, 1.430)	0.1959		
Asian	3/232 ( 1.3)	3/243 ( 1.2)	0.634	( 0.127, 3.161)	0.5747		
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE		
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	0.606	( 0.035, 10.332)	0.7265		
Geographical region							0.7081
North America	3/125 ( 2.4)	4/117 ( 3.4)	0.667	( 0.148, 3.008)	0.5954		
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	3/242 ( 1.2)	0.650	( 0.130, 3.243)	0.5969		
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	8/291 ( 2.7)	0.386	( 0.115, 1.295)	0.1101		
PSA at Baseline							0.1146
PSA < median	3/316 ( 0.9)	10/333 ( 3.0)	0.247	( 0.067, 0.906)	0.0229		
PSA >= median	7/336 ( 2.1)	5/316 ( 1.6)	1.015	( 0.318, 3.242)	0.9795		
ECOG at Baseline							0.0465
0	3/466 ( 0.6)	11/461 ( 2.4)	0.190	( 0.052, 0.692)	0.0052		
1	7/186 ( 3.8)	4/187 ( 2.1)	1.438	( 0.417, 4.958)	0.5634		
Gleason score							0.7676
<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.718	( 0.045, 11.550)	0.8141		
>=8	9/506 ( 1.8)	14/512 ( 2.7)	0.502	( 0.215, 1.174)	0.1053		
Metastases at initial diagnosis							0.9998
Yes	10/559 ( 1.8)	15/562 ( 2.7)	0.512	( 0.227, 1.151)	0.0994		
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
High volume disease							0.4347
Yes	8/498 ( 1.6)	10/506 ( 2.0)	0.667	( 0.260, 1.709)	0.3961		
No	2/154 ( 1.3)	5/144 ( 3.5)	0.261	( 0.050, 1.364)	0.0877		
High risk disease							0.1219
Yes	9/453 ( 2.0)	9/457 ( 2.0)	0.812	( 0.318, 2.071)	0.6624		
No	1/199 ( 0.5)	6/193 ( 3.1)	0.117	( 0.014, 0.981)	0.0181		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.1.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

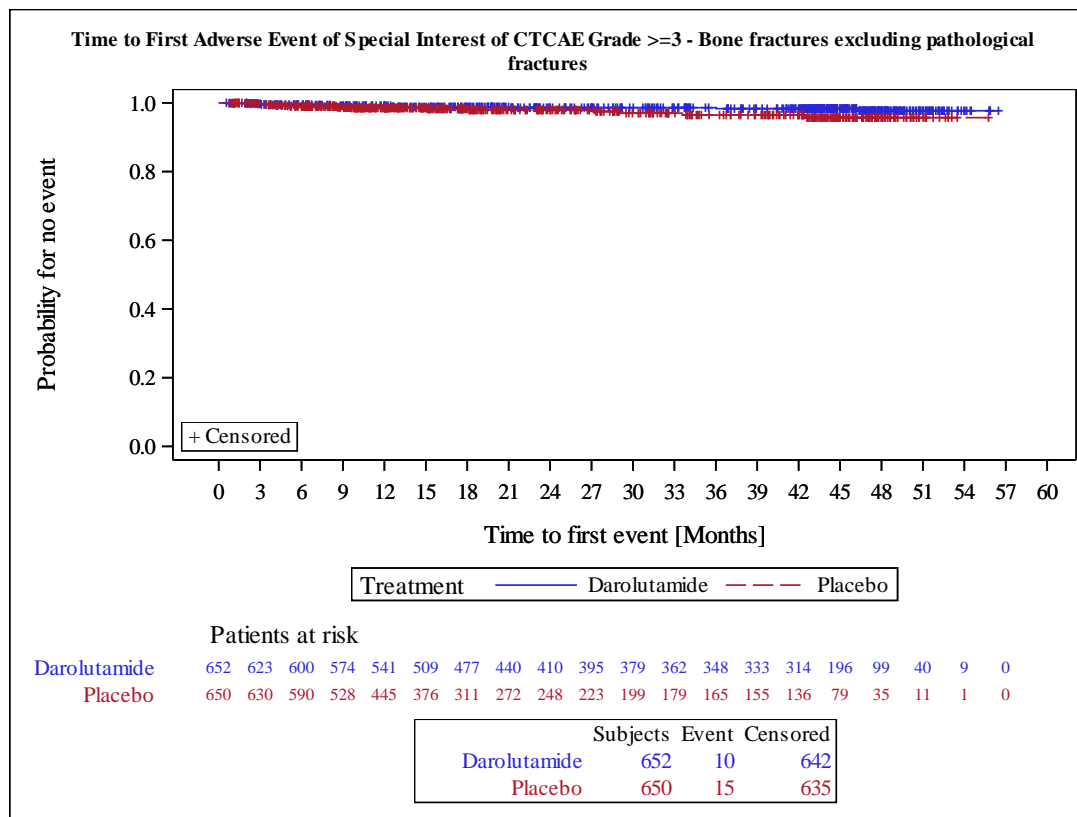
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)		(95% CI)			
Concomitant statin use							
Yes	8/469 ( 1.7)	8/480 ( 1.7)	0.765	( 0.283, 2.069)	0.5973		0.1674
No	2/183 ( 1.1)	7/170 ( 4.1)	0.224	( 0.046, 1.087)	0.0427		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final

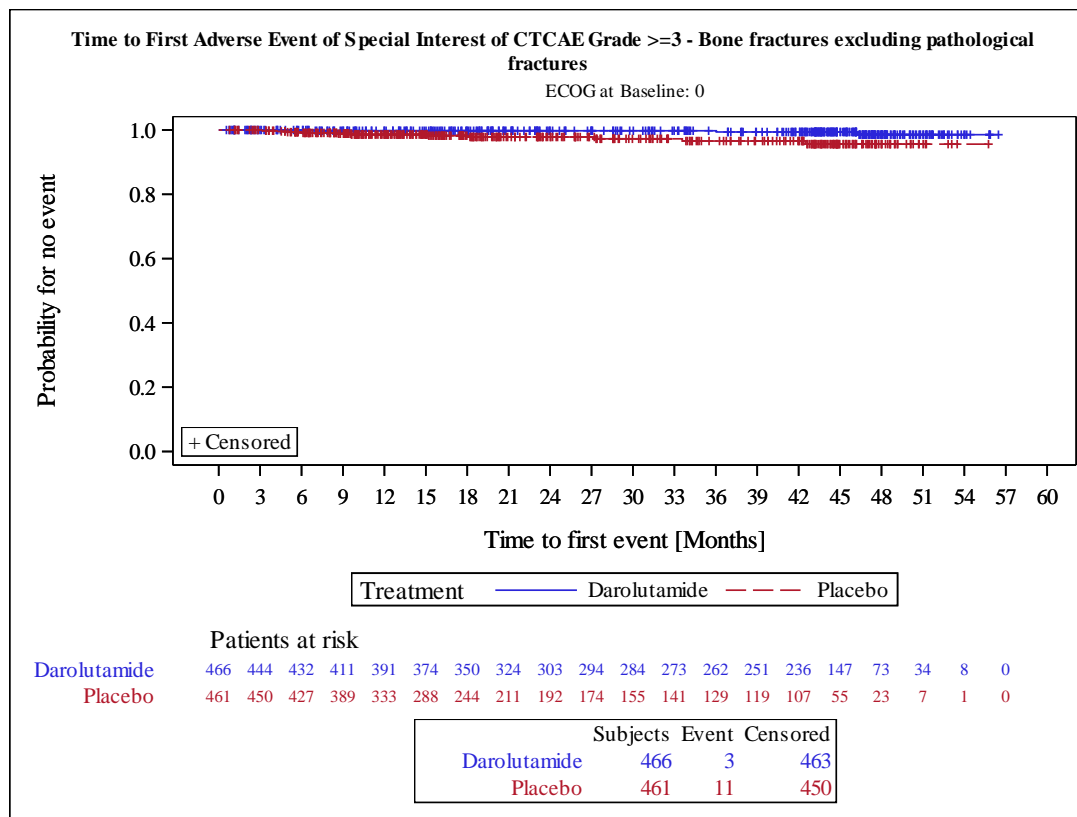


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



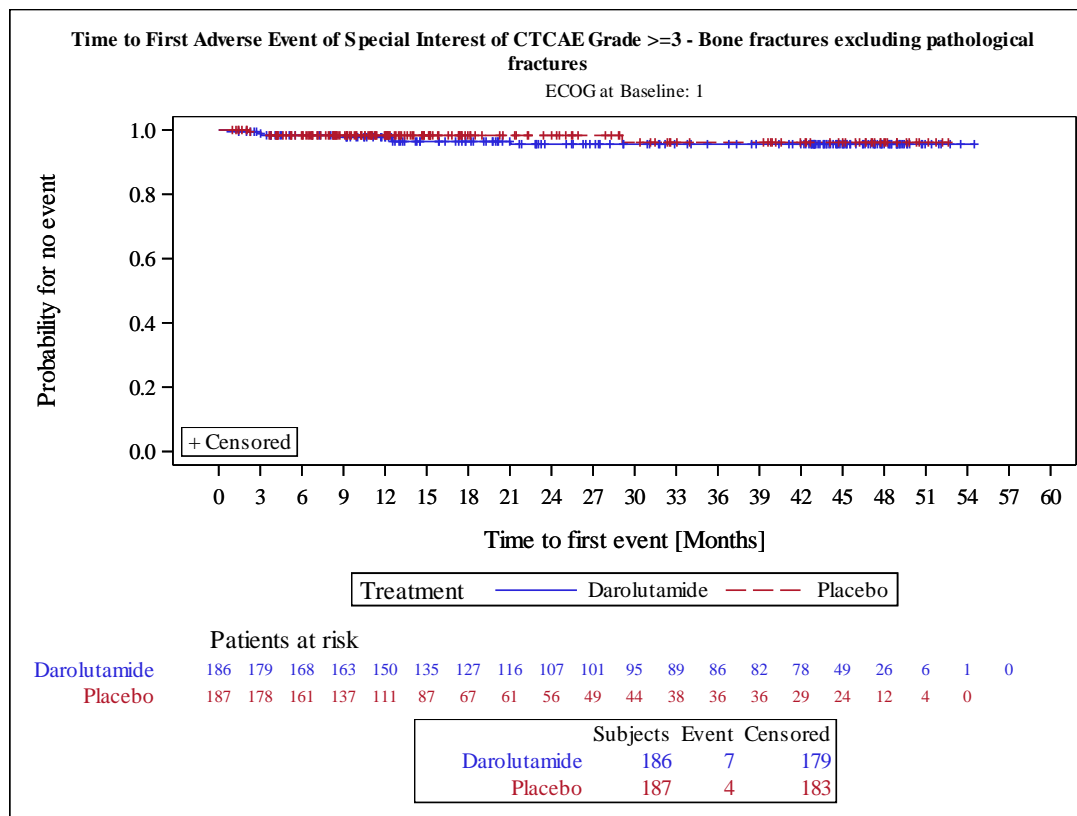
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.2

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	24 ( 3.7)	35 ( 5.4)
Number of censored patients, n (%)	628 ( 96.3)	615 ( 94.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.578	
95% CI	0.342, 0.976	
p-value	0.0381	
Odds Ratio	0.672	
95% CI	0.395, 1.142	
p-value	0.1418	
Relative Risk	0.684	
95% CI	0.411, 1.136	
p-value	0.1422	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.040, 0.006	
p-value	0.1393	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.13.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.7537
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	1/ 15 ( 6.7)	0.983	( 0.088, 10.994)	0.9891	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	29/518 ( 5.6)	0.514	( 0.283, 0.933)	0.0259	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	4/111 ( 3.6)	5/117 ( 4.3)	0.808	( 0.217, 3.009)	0.7498	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.4745
ALP < ULN	8/290 ( 2.8)	15/288 ( 5.2)	0.458	( 0.193, 1.088)	0.0701	
ALP >= ULN	16/362 ( 4.4)	20/362 ( 5.5)	0.650	( 0.333, 1.267)	0.2024	
Age (years)						0.1906
<65	4/243 ( 1.6)	12/232 ( 5.2)	0.235	( 0.075, 0.736)	0.0070	
65-74	14/303 ( 4.6)	13/305 ( 4.3)	0.985	( 0.460, 2.107)	0.9680	
>=75	6/106 ( 5.7)	10/113 ( 8.8)	0.533	( 0.191, 1.492)	0.2238	
Race						0.2253
White	8/345 ( 2.3)	20/331 ( 6.0)	0.322	( 0.141, 0.737)	0.0048	
Asian	13/232 ( 5.6)	12/243 ( 4.9)	0.969	( 0.440, 2.135)	0.9372	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.351	( 0.037, 3.378)	0.3433	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.1605
North America	5/125 ( 4.0)	12/117 ( 10.3)	0.279	( 0.092, 0.841)	0.0161	
Asia Pacific	13/230 ( 5.7)	12/242 ( 5.0)	0.981	( 0.446, 2.162)	0.9629	
Rest of the World	6/297 ( 2.0)	11/291 ( 3.8)	0.492	( 0.181, 1.336)	0.1554	
PSA at Baseline						0.8120
PSA < median	13/316 ( 4.1)	21/333 ( 6.3)	0.591	( 0.294, 1.186)	0.1342	
PSA >= median	11/336 ( 3.3)	14/316 ( 4.4)	0.548	( 0.245, 1.223)	0.1366	
ECOG at Baseline						0.7536
0	14/466 ( 3.0)	22/461 ( 4.8)	0.520	( 0.264, 1.027)	0.0555	
1	10/186 ( 5.4)	13/187 ( 7.0)	0.651	( 0.284, 1.495)	0.3081	
Gleason score						0.5627
<8	6/122 ( 4.9)	10/118 ( 8.5)	0.492	( 0.178, 1.362)	0.1637	
>=8	18/506 ( 3.6)	22/512 ( 4.3)	0.710	( 0.379, 1.331)	0.2834	
Metastases at initial diagnosis						0.4365
Yes	22/559 ( 3.9)	30/562 ( 5.3)	0.609	( 0.349, 1.063)	0.0781	
No	2/ 86 ( 2.3)	5/ 82 ( 6.1)	0.373	( 0.072, 1.924)	0.2203	
High volume disease						0.8598
Yes	18/498 ( 3.6)	26/506 ( 5.1)	0.608	( 0.332, 1.116)	0.1050	
No	6/154 ( 3.9)	9/144 ( 6.3)	0.510	( 0.180, 1.444)	0.1968	
High risk disease						0.9913
Yes	15/453 ( 3.3)	22/457 ( 4.8)	0.577	( 0.297, 1.121)	0.1007	
No	9/199 ( 4.5)	13/193 ( 6.7)	0.590	( 0.251, 1.385)	0.2200	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.2937
Yes	13/469 ( 2.8)	15/480 ( 3.1)	0.789	( 0.374, 1.667)	0.5337	
No	11/183 ( 6.0)	20/170 ( 11.8)	0.418	( 0.199, 0.878)	0.0176	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

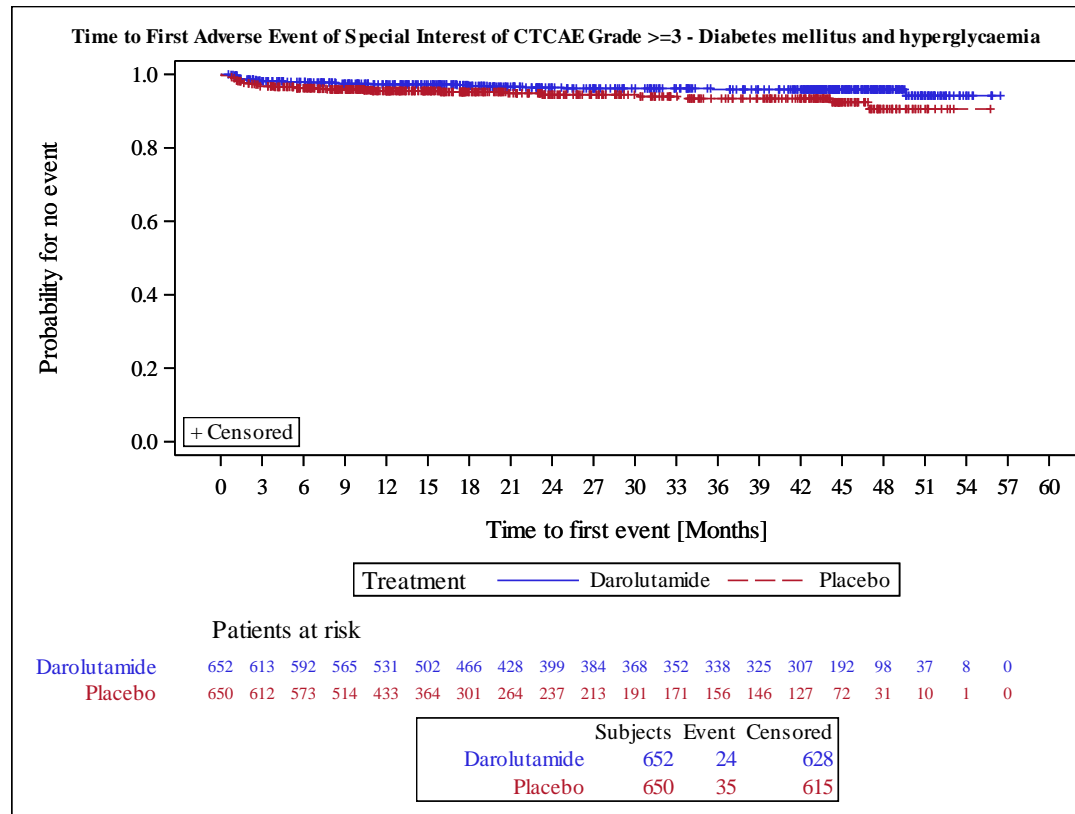
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.3  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	2 ( 0.3)	2 ( 0.3)
Number of censored patients, n (%)	650 ( 99.7)	648 ( 99.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.799	
95% CI	0.110, 5.800	
p-value	0.8240	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.140, 7.099	
p-value	0.9975	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.141, 7.056	
p-value	0.9975	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.006, 0.006	
p-value	0.9975	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.3.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	2/518 ( 0.4)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	2/117 ( 1.7)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	2/362 ( 0.6)			
<b>Age (years)</b>					
<65	1/243 ( 0.4)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	2/305 ( 0.7)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	1/345 ( 0.3)	2/331 ( 0.6)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	2/125 ( 1.6)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	2/291 ( 0.7)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	1/316 ( 0.3)	2/333 ( 0.6)			
PSA >= median	1/336 ( 0.3)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	2/461 ( 0.4)			
1	2/186 ( 1.1)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	1/506 ( 0.2)	2/512 ( 0.4)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	2/562 ( 0.4)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	2/498 ( 0.4)	2/506 ( 0.4)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	1/453 ( 0.2)	2/457 ( 0.4)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.3.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)			
No	1/183 ( 0.5)	0/170 ( 0.0)			

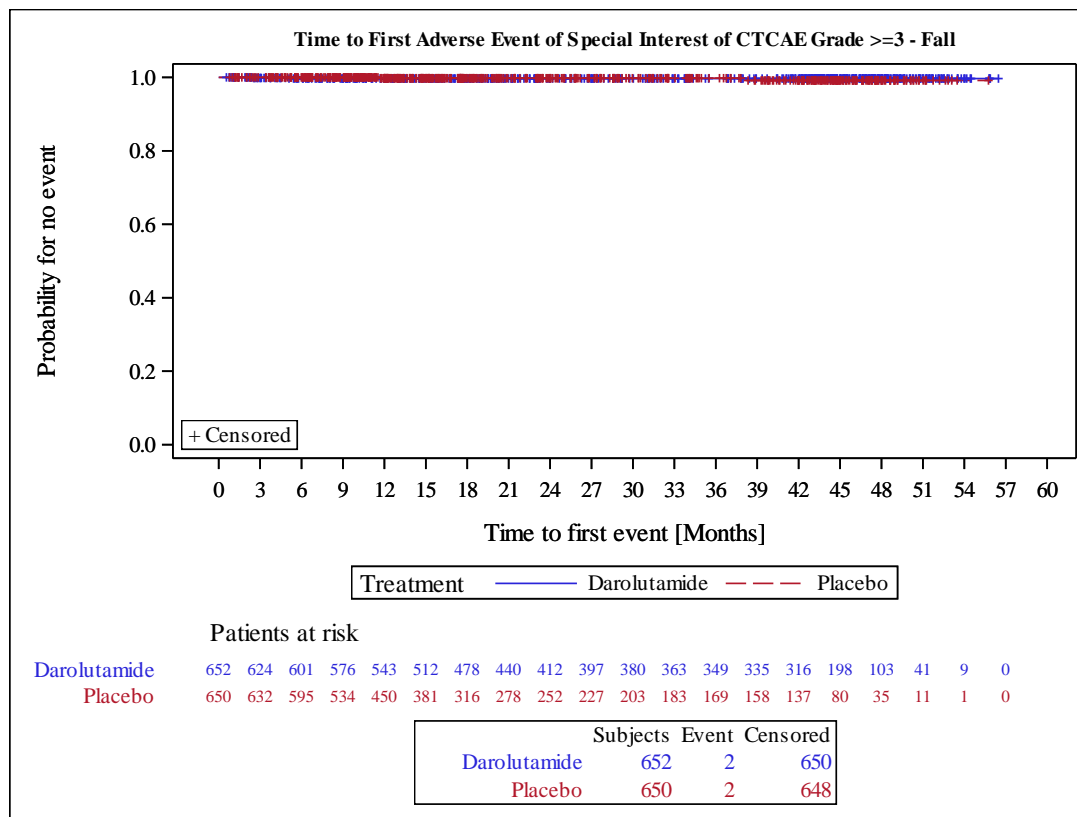
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.4

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	12 ( 1.8)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	640 ( 98.2)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.732	
95% CI	0.342, 1.569	
p-value	0.4199	
Odds Ratio	0.794	
95% CI	0.369, 1.709	
p-value	0.5550	
Relative Risk	0.798	
95% CI	0.376, 1.691	
p-value	0.5551	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.020, 0.011	
p-value	0.5542	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.13.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9682
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	9/518 ( 1.7)	11/518 ( 2.1)	0.777	( 0.321, 1.880)	0.5748	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	3/117 ( 2.6)	0.919	( 0.184, 4.592)	0.9179	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5814
ALP < ULN	6/290 ( 2.1)	6/288 ( 2.1)	0.975	( 0.314, 3.026)	0.9653	
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	9/362 ( 2.5)	0.551	( 0.194, 1.565)	0.2561	
Age (years)						0.6823
<65	4/243 ( 1.6)	3/232 ( 1.3)	1.170	( 0.259, 5.278)	0.8378	
65-74	3/303 ( 1.0)	6/305 ( 2.0)	0.460	( 0.115, 1.843)	0.2609	
>=75	5/106 ( 4.7)	6/113 ( 5.3)	0.813	( 0.246, 2.691)	0.7343	
Race						0.9786
White	8/345 ( 2.3)	14/331 ( 4.2)	0.496	( 0.208, 1.188)	0.1085	
Asian	1/232 ( 0.4)	0/243 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	1.038	( 0.065, 16.599)	0.9791	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.4145
North America	2/125 ( 1.6)	6/117 ( 5.1)	0.314	( 0.063, 1.558)	0.1342	
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Rest of the World	10/297 ( 3.4)	9/291 ( 3.1)	0.948	( 0.383, 2.344)	0.9077	
PSA at Baseline						0.4462
PSA < median	7/316 ( 2.2)	7/333 ( 2.1)	1.026	( 0.360, 2.928)	0.9614	
PSA >= median	5/336 ( 1.5)	8/316 ( 2.5)	0.492	( 0.159, 1.520)	0.2088	
ECCO at Baseline						0.8141
0	6/466 ( 1.3)	7/461 ( 1.5)	0.827	( 0.278, 2.463)	0.7323	
1	6/186 ( 3.2)	8/187 ( 4.3)	0.622	( 0.213, 1.813)	0.3799	
Gleason score						0.5099
<8	3/122 ( 2.5)	2/118 ( 1.7)	1.412	( 0.236, 8.466)	0.7042	
>=8	9/506 ( 1.8)	12/512 ( 2.3)	0.687	( 0.288, 1.639)	0.3948	
Metastases at initial diagnosis						0.8431
Yes	10/559 ( 1.8)	13/562 ( 2.3)	0.697	( 0.304, 1.596)	0.3905	
No	2/ 86 ( 2.3)	2/ 82 ( 2.4)	0.976	( 0.137, 6.929)	0.9806	
High volume disease						0.7721
Yes	10/498 ( 2.0)	12/506 ( 2.4)	0.778	( 0.335, 1.807)	0.5573	
No	2/154 ( 1.3)	3/144 ( 2.1)	0.577	( 0.096, 3.462)	0.5424	
High risk disease						0.7213
Yes	8/453 ( 1.8)	11/457 ( 2.4)	0.650	( 0.260, 1.625)	0.3533	
No	4/199 ( 2.0)	4/193 ( 2.1)	0.956	( 0.239, 3.828)	0.9492	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis (safety analysis set)

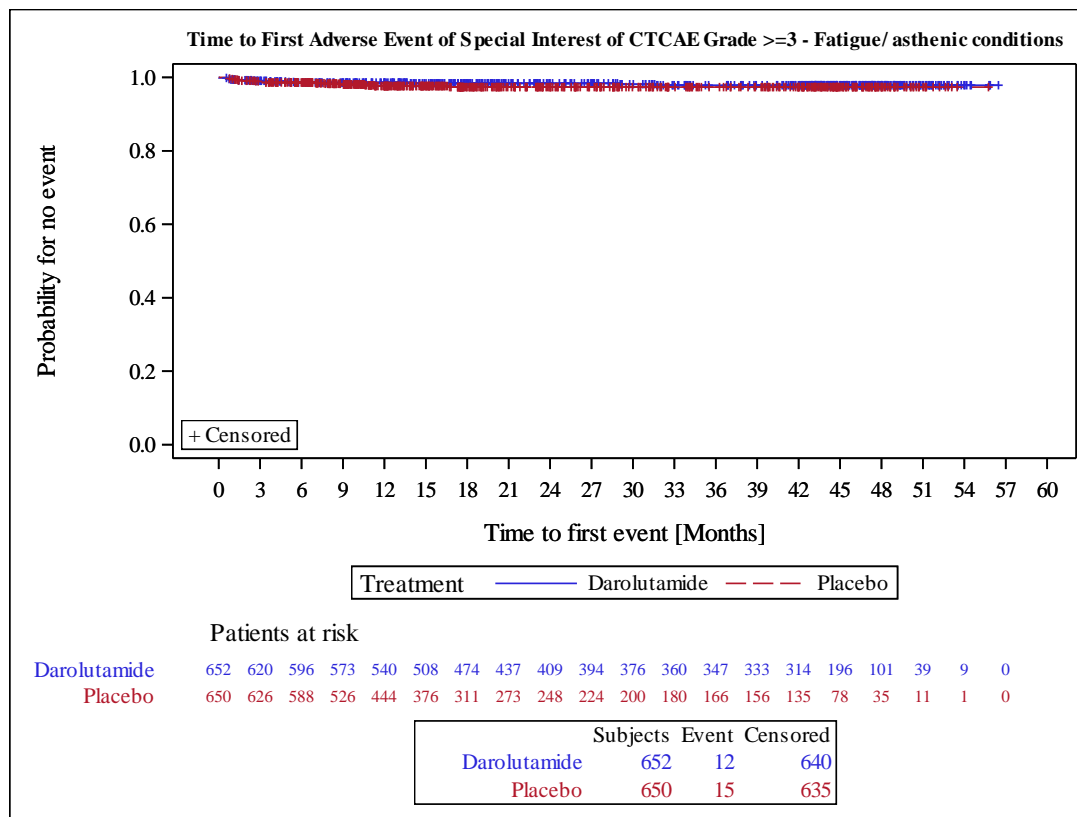
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.2102
Yes	9/469 ( 1.9)	8/480 ( 1.7)	1.029	( 0.395, 2.684)	0.9526	
No	3/183 ( 1.6)	7/170 ( 4.1)	0.377	( 0.097, 1.460)	0.1419	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.5

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	1/187 ( 0.5)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	1/193 ( 0.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.5.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	1/170 ( 0.6)			

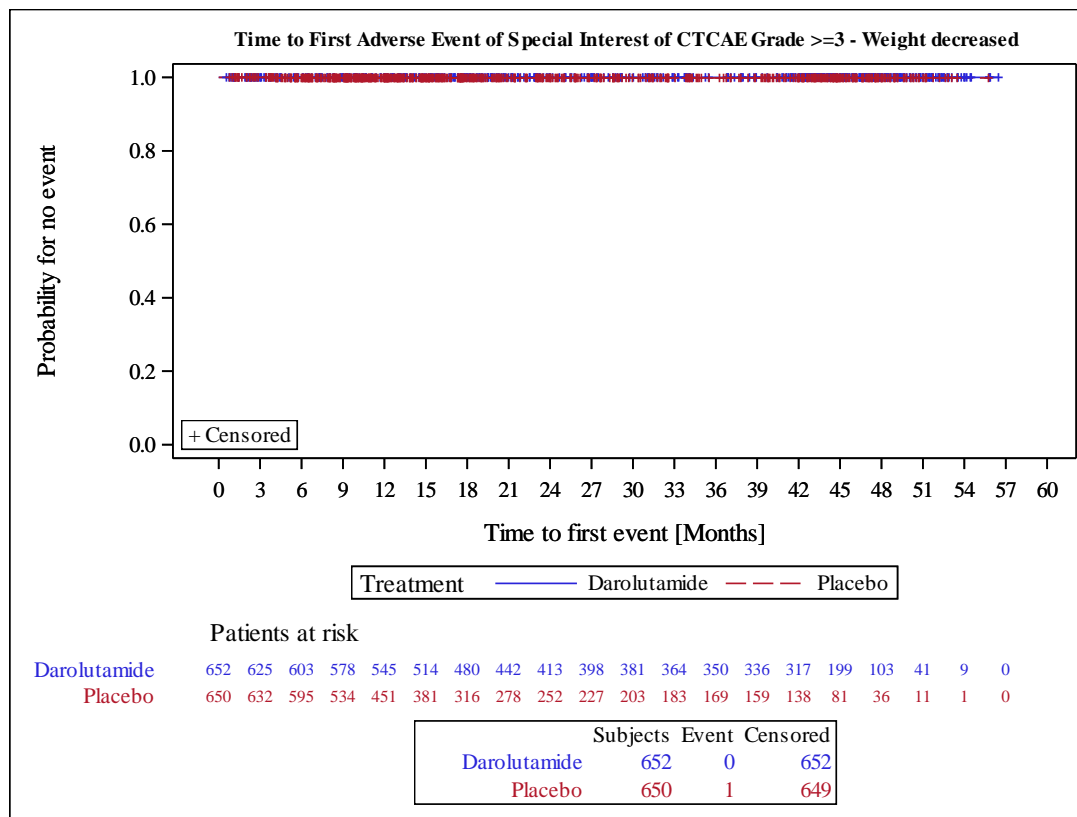
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.6  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	9 ( 1.4)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	643 ( 98.6)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	8.573	
95% CI	1.085, 67.756	
p-value	0.0143	
Odds Ratio	9.084	
95% CI	1.148, 71.907	
p-value	0.0366	
Relative Risk	8.972	
95% CI	1.140, 70.617	
p-value	0.0371	
Risk Difference	0.012	
95% CI	0.003, 0.022	
p-value	0.0110	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	9/518 ( 1.7)	1/518 ( 0.2)	8.611	( 1.090, 68.061)	0.0140
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	3/290 ( 1.0)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	6/303 ( 2.0)	1/305 ( 0.3)			
>=75	1/106 ( 0.9)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	3/345 ( 0.9)	0/331 ( 0.0)			
Asian	4/232 ( 1.7)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)			
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	3/125 ( 2.4)	1/117 ( 0.9)			
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	2/297 ( 0.7)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	6/316 ( 1.9)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	1/316 ( 0.3)			
ECOG at Baseline					
0	8/466 ( 1.7)	1/461 ( 0.2)			
1	1/186 ( 0.5)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	8/506 ( 1.6)	1/512 ( 0.2)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	7/559 ( 1.3)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	7/498 ( 1.4)	1/506 ( 0.2)			
No	2/154 ( 1.3)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	6/453 ( 1.3)	1/457 ( 0.2)			
No	3/199 ( 1.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash - Subgroup analysis (safety analysis set)

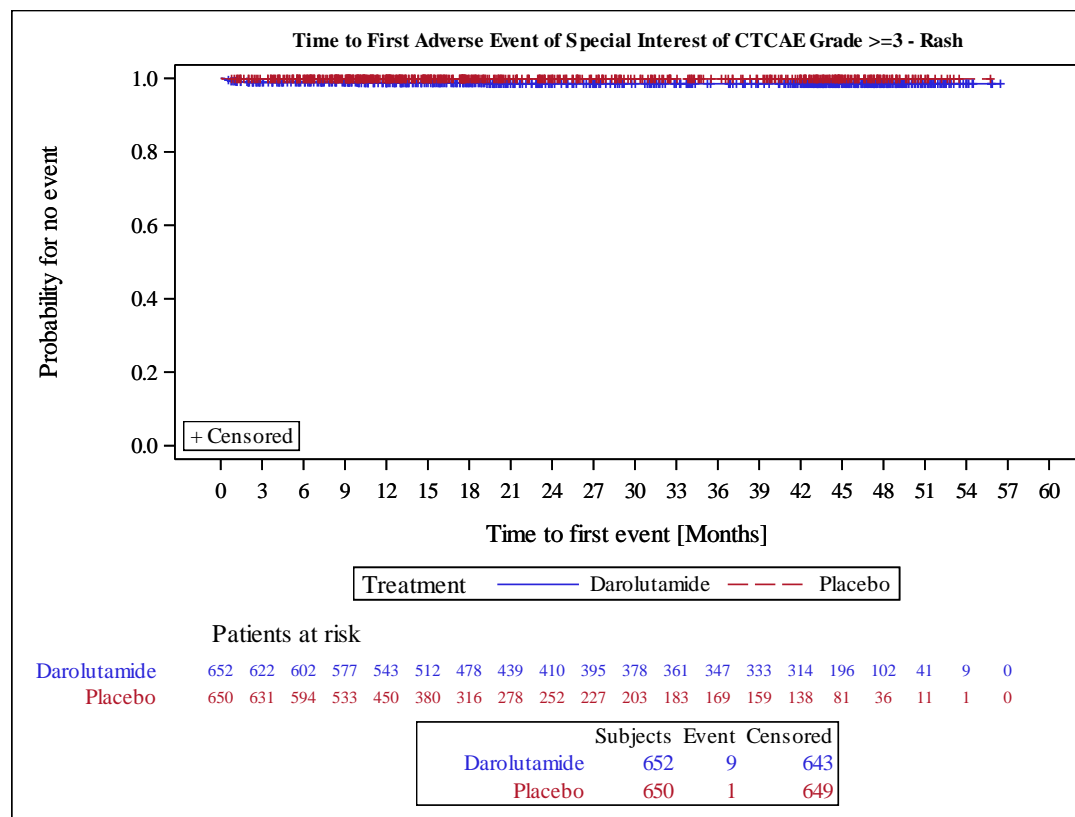
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	4/469 ( 0.9)	1/480 ( 0.2)			
No	5/183 ( 2.7)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.7  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

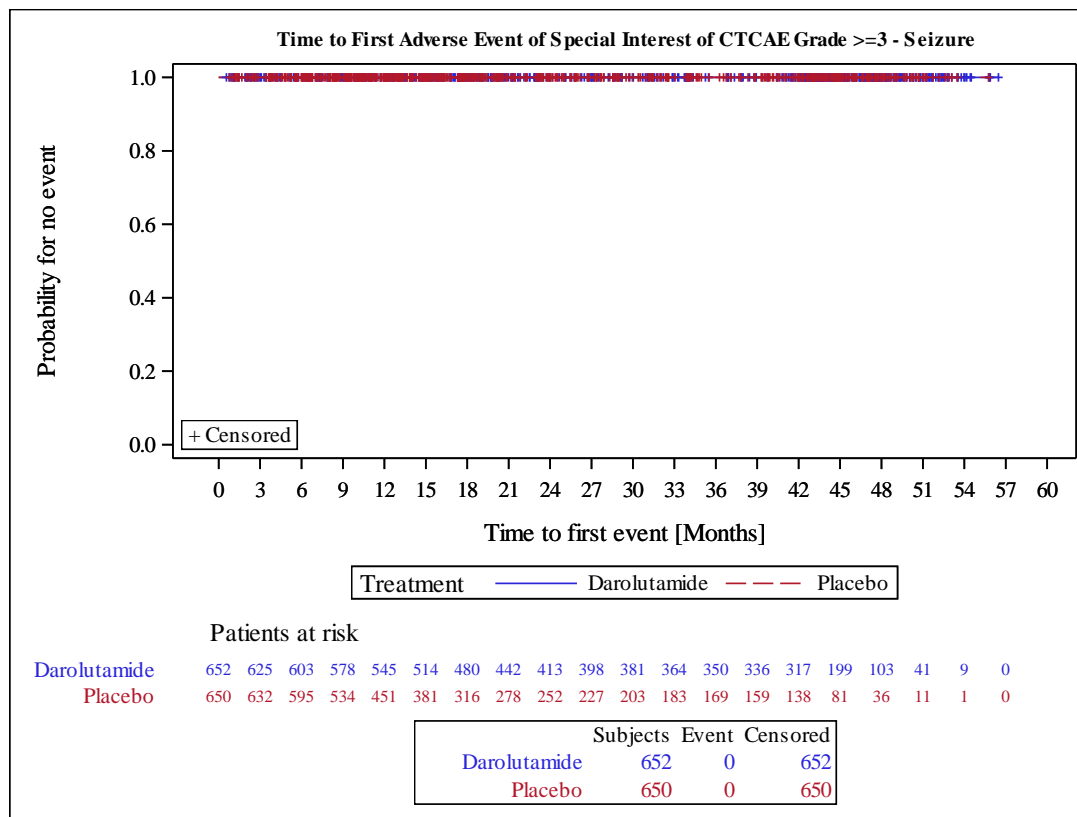
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.8

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	43 ( 6.6)	22 ( 3.4)
Number of censored patients, n (%)	609 ( 93.4)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.645	
95% CI	0.981, 2.759	
p-value	0.0565	
Odds Ratio	2.016	
95% CI	1.191, 3.410	
p-value	0.0090	
Relative Risk	1.949	
95% CI	1.179, 3.220	
p-value	0.0092	
Risk Difference	0.032	
95% CI	0.009, 0.056	
p-value	0.0076	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.13.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
				(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.8916
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	34/518 ( 6.6)	20/518 ( 3.9)	1.440	( 0.825, 2.511)	0.1970	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	2/117 ( 1.7)	2.129	( 0.412, 11.005)	0.3558	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5644
ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	10/288 ( 3.5)	1.901	( 0.897, 4.028)	0.0879	
ALP >= ULN	21/362 ( 5.8)	12/362 ( 3.3)	1.438	( 0.704, 2.940)	0.3162	
Age (years)						0.2688
<65	15/243 ( 6.2)	10/232 ( 4.3)	1.175	( 0.525, 2.630)	0.6943	
65-74	18/303 ( 5.9)	5/305 ( 1.6)	3.170	( 1.174, 8.561)	0.0163	
>=75	10/106 ( 9.4)	7/113 ( 6.2)	1.253	( 0.470, 3.335)	0.6516	
Race						0.8624
White	26/345 ( 7.5)	12/331 ( 3.6)	1.780	( 0.895, 3.540)	0.0956	
Asian	8/232 ( 3.4)	7/243 ( 2.9)	0.981	( 0.354, 2.722)	0.9708	
Black or African American	6/ 26 (23.1)	3/ 28 (10.7)	1.246	( 0.294, 5.281)	0.7649	
Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Geographical region						0.2593
North America	10/125 ( 8.0)	7/117 ( 6.0)	0.981	( 0.368, 2.611)	0.9692	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	7/242 ( 2.9)	0.997	( 0.360, 2.764)	0.9953	
Rest of the World	25/297 ( 8.4)	8/291 ( 2.7)	2.735	( 1.231, 6.080)	0.0101	
PSA at Baseline						0.6938
PSA < median	18/316 ( 5.7)	11/333 ( 3.3)	1.435	( 0.675, 3.053)	0.3453	
PSA >= median	25/336 ( 7.4)	11/316 ( 3.5)	1.819	( 0.891, 3.714)	0.0953	
ECCG at Baseline						0.3203
0	30/466 ( 6.4)	13/461 ( 2.8)	1.975	( 1.027, 3.801)	0.0377	
1	13/186 ( 7.0)	9/187 ( 4.8)	1.128	( 0.479, 2.657)	0.7832	
Gleason score						0.8686
<8	10/122 ( 8.2)	5/118 ( 4.2)	1.672	( 0.570, 4.901)	0.3436	
>=8	31/506 ( 6.1)	14/512 ( 2.7)	1.937	( 1.027, 3.655)	0.0377	
Metastases at initial diagnosis						0.9276
Yes	37/559 ( 6.6)	18/562 ( 3.2)	1.758	( 0.997, 3.099)	0.0480	
No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.530	( 0.380, 6.156)	0.5461	
High volume disease						0.5580
Yes	28/498 ( 5.6)	16/506 ( 3.2)	1.500	( 0.809, 2.783)	0.1953	
No	15/154 ( 9.7)	6/144 ( 4.2)	2.024	( 0.782, 5.237)	0.1378	
High risk disease						0.8940
Yes	25/453 ( 5.5)	13/457 ( 2.8)	1.684	( 0.858, 3.303)	0.1254	
No	18/199 ( 9.0)	9/193 ( 4.7)	1.641	( 0.735, 3.667)	0.2221	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6436
Yes	33/469 ( 7.0)	16/480 ( 3.3)	1.789	( 0.981, 3.264)	0.0544	
No	10/183 ( 5.5)	6/170 ( 3.5)	1.288	( 0.466, 3.562)	0.6246	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

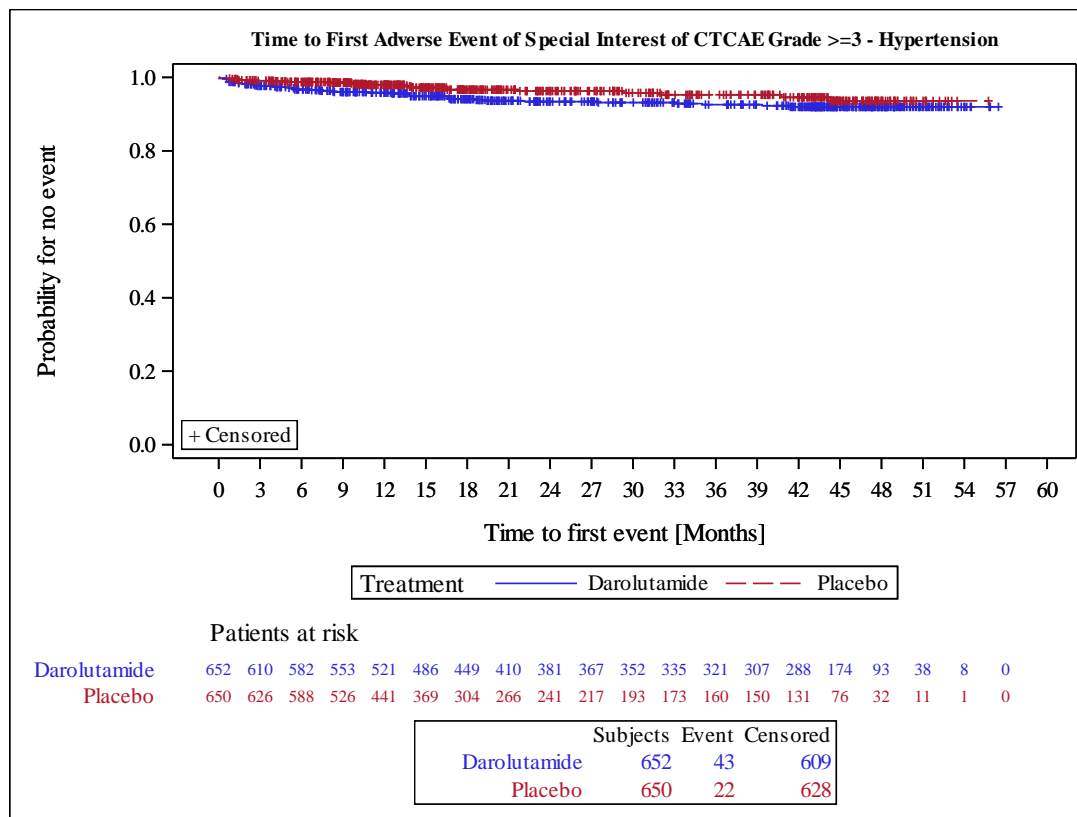
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.9  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	1/362 ( 0.3)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	1/232 ( 0.4)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	1/316 ( 0.3)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	1/512 ( 0.2)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	1/562 ( 0.2)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	1/457 ( 0.2)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

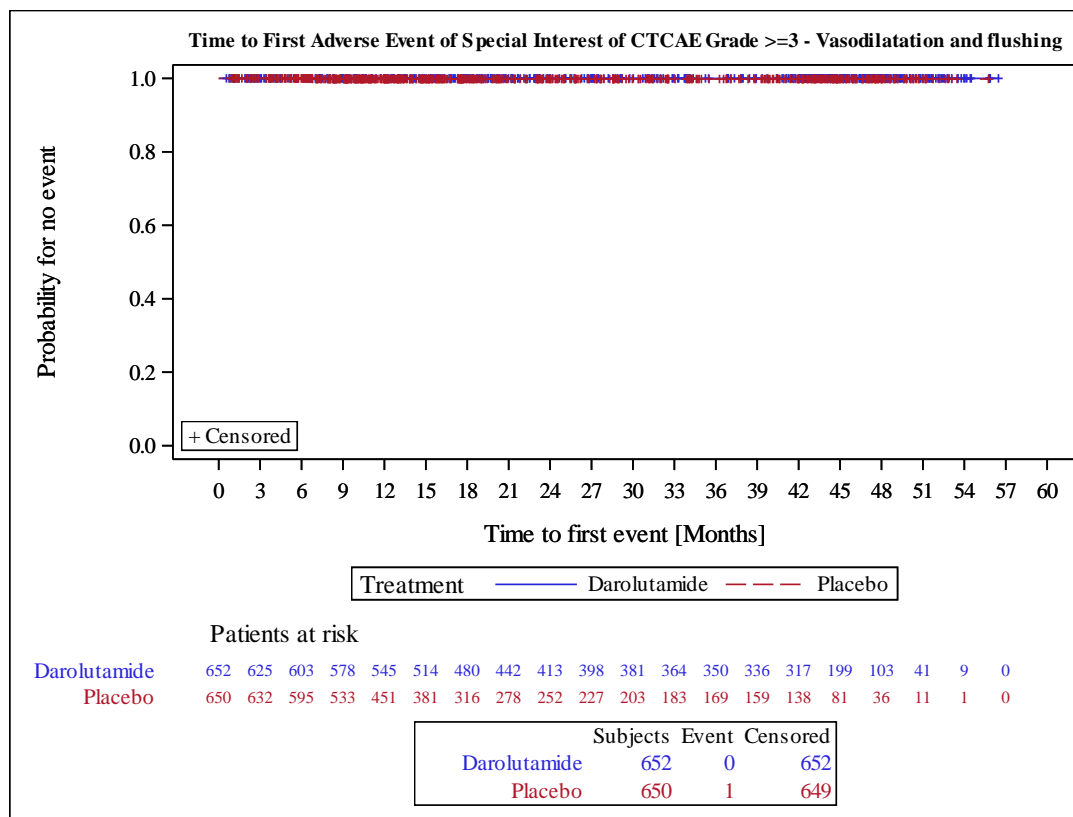
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.10  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

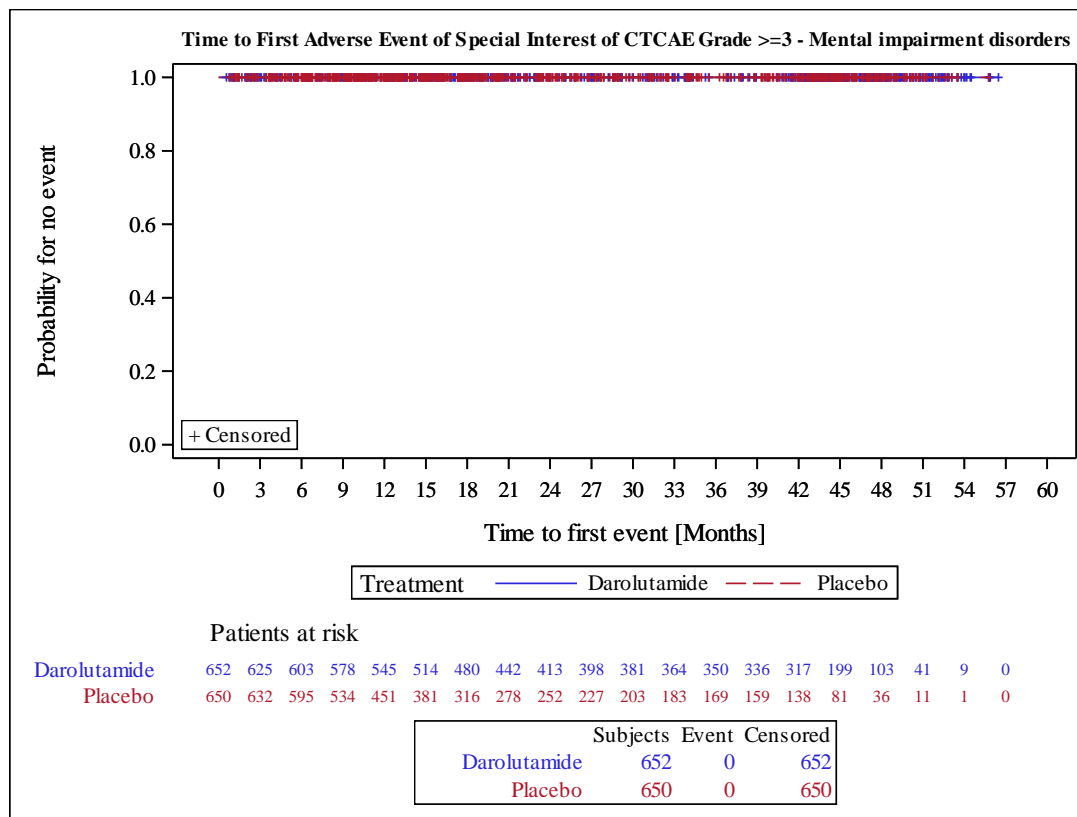
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.11  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
PSA at Baseline					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
Gleason score					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

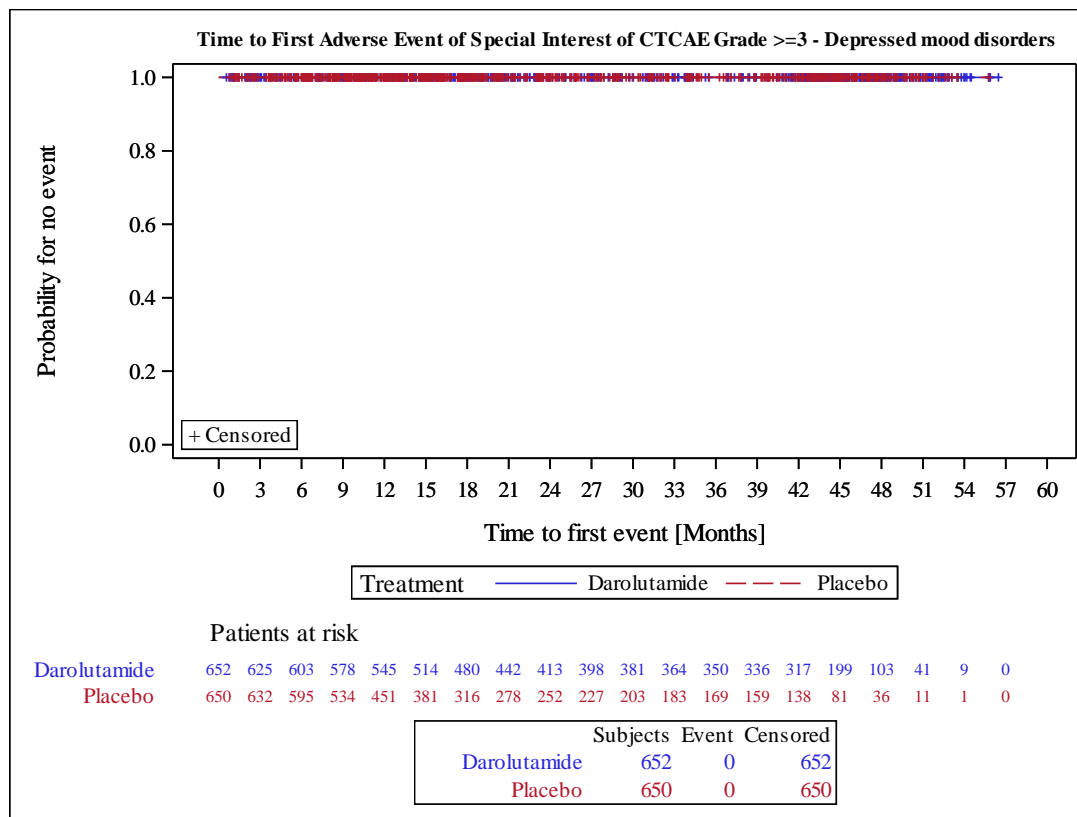
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.12  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	650 (100.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Relative Risk	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Risk Difference	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	0/288 ( 0.0)			
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)			
65-74	0/303 ( 0.0)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	0/345 ( 0.0)	0/331 ( 0.0)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	0/291 ( 0.0)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)			
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)			
>=8	0/506 ( 0.0)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	0/559 ( 0.0)	0/562 ( 0.0)			
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	0/498 ( 0.0)	0/506 ( 0.0)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	0/453 ( 0.0)	0/457 ( 0.0)			
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

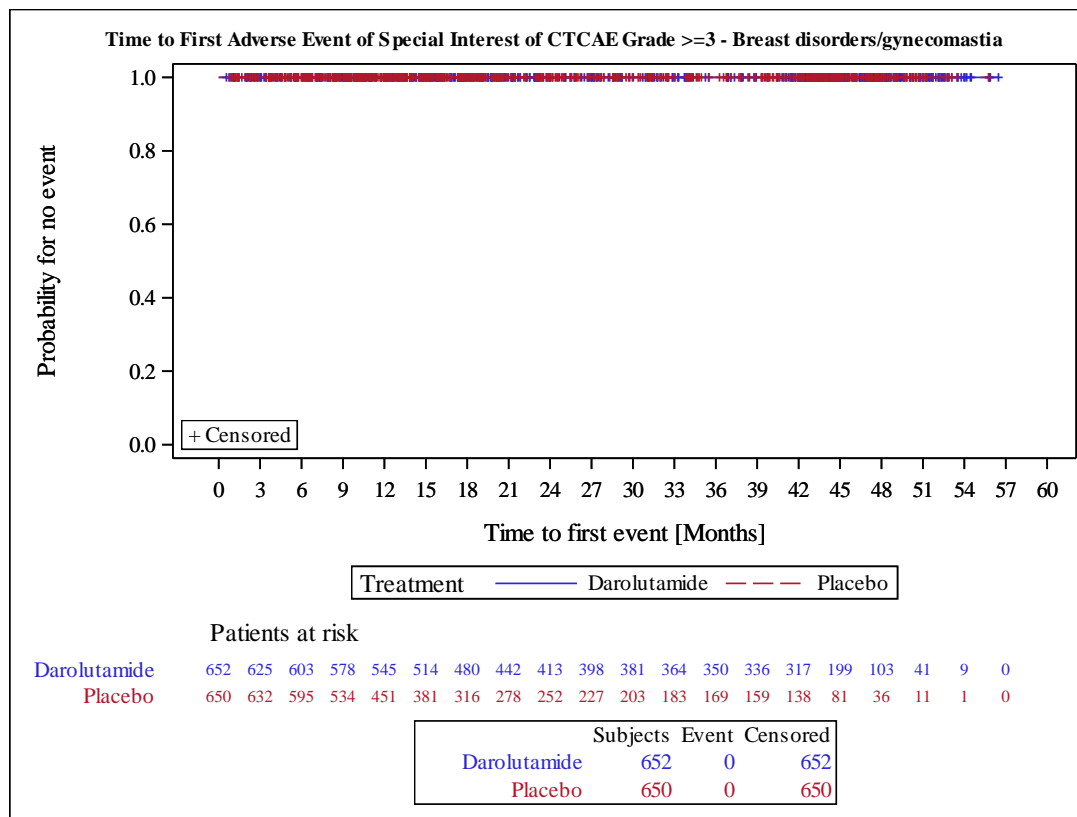
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	0/480 ( 0.0)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.13.13  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	17 ( 2.6)	19 ( 2.9)
Number of censored patients, n (%)	635 ( 97.4)	631 ( 97.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.719	
95% CI	0.371, 1.393	
p-value	0.3256	
Odds Ratio	0.889	
95% CI	0.458, 1.726	
p-value	0.7284	
Relative Risk	0.892	
95% CI	0.468, 1.701	
p-value	0.7285	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.021, 0.015	
p-value	0.7283	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.13.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
				(95% CI)			
Extent of Disease (eCRF)							0.9796
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	14/518 ( 2.7)	16/518 ( 3.1)	0.683	( 0.330, 1.414)	0.3017		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	3/117 ( 2.6)	0.614	( 0.102, 3.687)	0.5901		
ALP Stratification Factor (eCRF)							0.7999
ALP < ULN	8/290 ( 2.8)	10/288 ( 3.5)	0.658	( 0.257, 1.683)	0.3789		
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	9/362 ( 2.5)	0.769	( 0.301, 1.967)	0.5829		
Age (years)							0.9572
<65	4/243 ( 1.6)	0/232 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
65-74	9/303 ( 3.0)	14/305 ( 4.6)	0.537	( 0.230, 1.249)	0.1427		
>=75	4/106 ( 3.8)	5/113 ( 4.4)	0.734	( 0.195, 2.761)	0.6464		
Race							0.9983
White	11/345 ( 3.2)	14/331 ( 4.2)	0.575	( 0.258, 1.281)	0.1706		
Asian	4/232 ( 1.7)	5/243 ( 2.1)	0.726	( 0.193, 2.737)	0.6354		
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
Geographical region							0.2590
North America	2/125 ( 1.6)	6/117 ( 5.1)	0.116	( 0.014, 0.972)	0.0176		
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	5/242 ( 2.1)	0.734	( 0.195, 2.764)	0.6467		
Rest of the World	11/297 ( 3.7)	8/291 ( 2.7)	1.092	( 0.436, 2.740)	0.8499		
PSA at Baseline							0.4618
PSA < median	9/316 ( 2.8)	13/333 ( 3.9)	0.606	( 0.256, 1.434)	0.2502		
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	6/316 ( 1.9)	0.925	( 0.315, 2.717)	0.8879		
ECOG at Baseline							0.9047
0	10/466 ( 2.1)	11/461 ( 2.4)	0.718	( 0.302, 1.707)	0.4517		
1	7/186 ( 3.8)	8/187 ( 4.3)	0.726	( 0.262, 2.017)	0.5381		
Gleason score							0.2476
<8	5/122 ( 4.1)	3/118 ( 2.5)	1.451	( 0.346, 6.093)	0.6089		
>=8	10/506 ( 2.0)	16/512 ( 3.1)	0.482	( 0.216, 1.075)	0.0689		
Metastases at initial diagnosis							0.5476
Yes	16/559 ( 2.9)	16/562 ( 2.8)	0.800	( 0.397, 1.614)	0.5330		
No	1/ 86 ( 1.2)	2/ 82 ( 2.4)	0.422	( 0.038, 4.665)	0.4683		
High volume disease							0.8137
Yes	13/498 ( 2.6)	14/506 ( 2.8)	0.719	( 0.334, 1.548)	0.3974		
No	4/154 ( 2.6)	5/144 ( 3.5)	0.683	( 0.182, 2.557)	0.5688		
High risk disease							0.9584
Yes	10/453 ( 2.2)	11/457 ( 2.4)	0.665	( 0.278, 1.587)	0.3545		
No	7/199 ( 3.5)	8/193 ( 4.1)	0.779	( 0.282, 2.155)	0.6302		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.5446
Yes	7/469 ( 1.5)	10/480 ( 2.1)	0.615	( 0.232, 1.625)	0.3220	
No	10/183 ( 5.5)	9/170 ( 5.3)	0.829	( 0.334, 2.058)	0.6856	

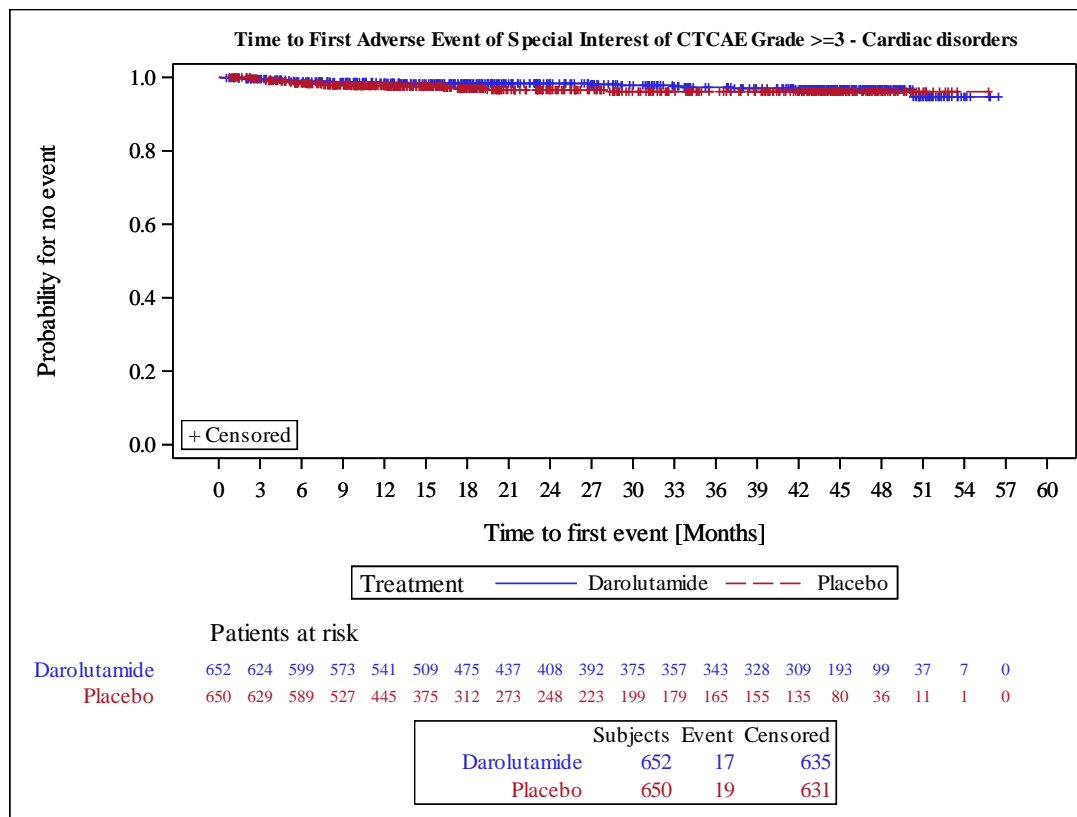
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.14

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &gt;=3 - Cerebral ischaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	3 ( 0.5)	3 ( 0.5)
Number of censored patients, n (%)	649 ( 99.5)	647 ( 99.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.591	
95% CI	0.118, 2.968	
p-value	0.5181	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.200, 4.958	
p-value	0.9970	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.202, 4.921	
p-value	0.9970	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.007, 0.007	
p-value	0.9970	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis	
			Hazard Ratio (95% CI)	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>				
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	1/518 ( 0.2)	3/518 ( 0.6)		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)		
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>				
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	2/288 ( 0.7)		
ALP >= ULN	2/362 ( 0.6)	1/362 ( 0.3)		
<b>Age (years)</b>				
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)		
65-74	3/303 ( 1.0)	2/305 ( 0.7)		
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)		
<b>Race</b>				
White	0/345 ( 0.0)	2/331 ( 0.6)		
Asian	3/232 ( 1.3)	1/243 ( 0.4)		
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)		
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)		
<b>Geographical region</b>				
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)		
Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	1/242 ( 0.4)		
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	2/291 ( 0.7)		
<b>PSA at Baseline</b>				
PSA < median	0/316 ( 0.0)	0/333 ( 0.0)		
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	3/316 ( 0.9)		
<b>ECOG at Baseline</b>				
0	2/466 ( 0.4)	1/461 ( 0.2)		
1	1/186 ( 0.5)	2/187 ( 1.1)		
<b>Gleason score</b>				
<8	1/122 ( 0.8)	2/118 ( 1.7)		
>=8	2/506 ( 0.4)	1/512 ( 0.2)		
<b>Metastases at initial diagnosis</b>				
Yes	3/559 ( 0.5)	1/562 ( 0.2)		
No	0/ 86 ( 0.0)	2/ 82 ( 2.4)		
<b>High volume disease</b>				
Yes	3/498 ( 0.6)	2/506 ( 0.4)		
No	0/154 ( 0.0)	1/144 ( 0.7)		
<b>High risk disease</b>				
Yes	3/453 ( 0.7)	1/457 ( 0.2)		
No	0/199 ( 0.0)	2/193 ( 1.0)		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

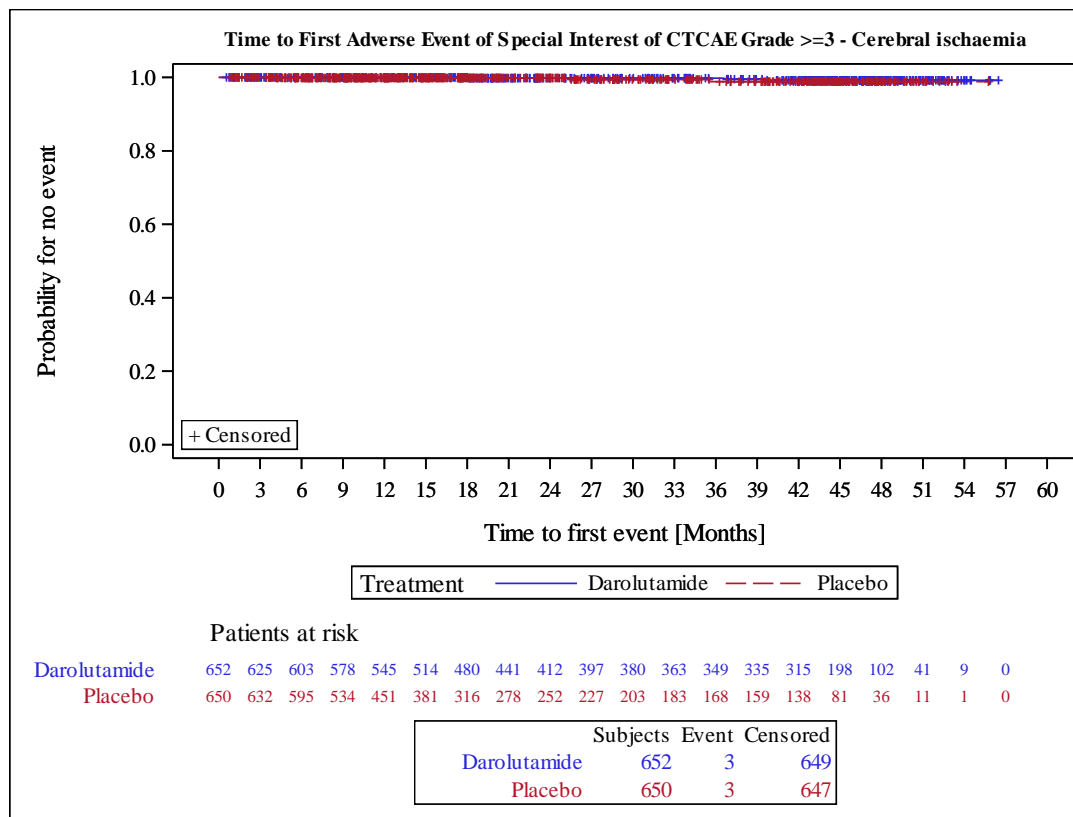
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)			
No	2/183 ( 1.1)	1/170 ( 0.6)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.13.15

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	6 ( 0.9)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	646 ( 99.1)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	4.671	
95% CI	0.559, 39.053	
p-value	0.1177	
Odds Ratio	6.028	
95% CI	0.724, 50.209	
p-value	0.0967	
Relative Risk	5.982	
95% CI	0.722, 49.546	
p-value	0.0973	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.000, 0.016	
p-value	0.0580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.15.1Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	1/518 ( 0.2)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	0/362 ( 0.0)			
Age (years)					
<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)			
65-74	1/303 ( 0.3)	1/305 ( 0.3)			
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)			
Race					
White	4/345 ( 1.2)	1/331 ( 0.3)			
Asian	2/232 ( 0.9)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	4/297 ( 1.3)	1/291 ( 0.3)			
PSA at Baseline					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	3/336 ( 0.9)	0/316 ( 0.0)			
ECOG at Baseline					
0	5/466 ( 1.1)	0/461 ( 0.0)			
1	1/186 ( 0.5)	1/187 ( 0.5)			
Gleason score					
<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)			
>=8	5/506 ( 1.0)	1/512 ( 0.2)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	5/559 ( 0.9)	1/562 ( 0.2)			
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)			
High volume disease					
Yes	6/498 ( 1.2)	1/506 ( 0.2)			
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)			
High risk disease					
Yes	5/453 ( 1.1)	1/457 ( 0.2)			
No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.13.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	6/469 ( 1.3)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

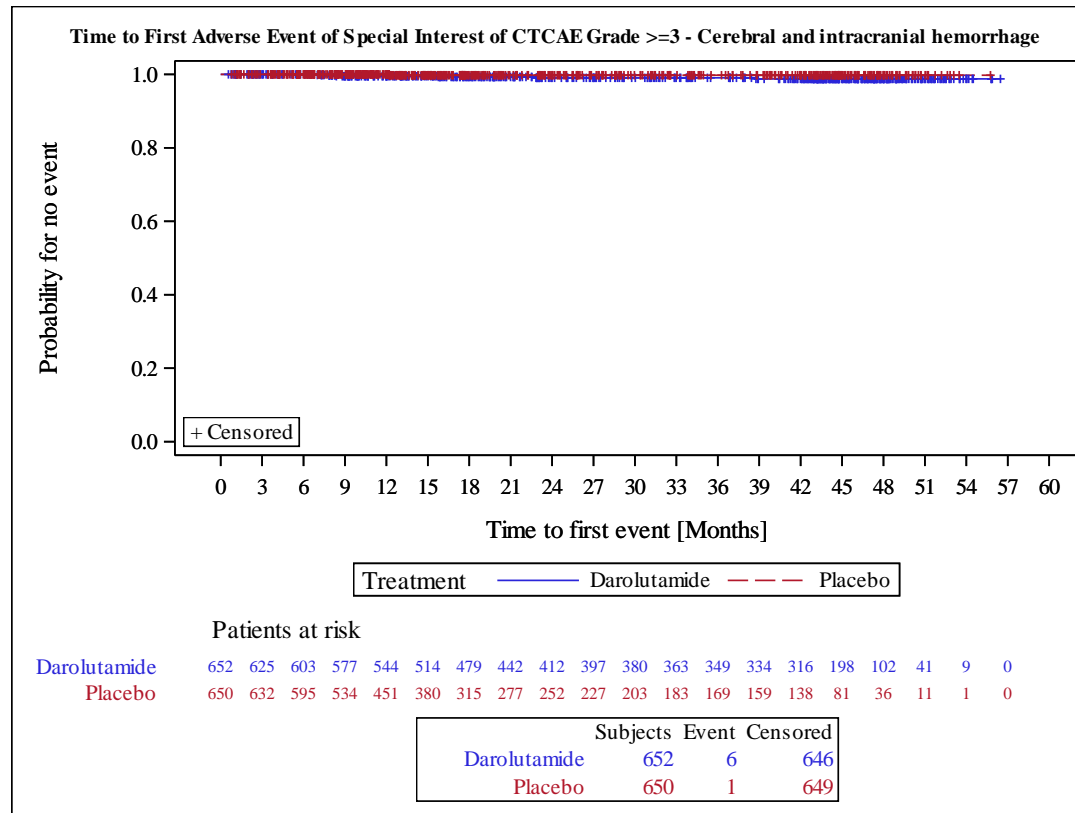
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.13.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade >=3 - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	42 ( 6.4)	21 ( 3.2)
Number of censored patients, n (%)	610 ( 93.6)	629 ( 96.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.409	
95% CI	0.831, 2.390	
p-value	0.2015	
Odds Ratio	2.062	
95% CI	1.207, 3.523	
p-value	0.0081	
Relative Risk	1.994	
95% CI	1.194, 3.328	
p-value	0.0083	
Risk Difference	0.032	
95% CI	0.009, 0.055	
p-value	0.0068	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.1.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9805
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	35/518 ( 6.8)	16/518 ( 3.1)	1.600	( 0.881, 2.906)	0.1195	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	4/117 ( 3.4)	1.166	( 0.340, 3.998)	0.8071	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2313
ALP < ULN	21/290 ( 7.2)	8/288 ( 2.8)	1.903	( 0.841, 4.308)	0.1161	
ALP >= ULN	21/362 ( 5.8)	13/362 ( 3.6)	1.122	( 0.555, 2.268)	0.7483	
Age (years)						0.5486
<65	15/243 ( 6.2)	9/232 ( 3.9)	1.039	( 0.452, 2.390)	0.9273	
65-74	19/303 ( 6.3)	10/305 ( 3.3)	1.398	( 0.645, 3.027)	0.3936	
>=75	8/106 ( 7.5)	2/113 ( 1.8)	3.234	( 0.674, 15.509)	0.1215	
Race						0.7029
White	27/345 ( 7.8)	12/331 ( 3.6)	1.524	( 0.768, 3.023)	0.2250	
Asian	11/232 ( 4.7)	6/243 ( 2.5)	1.353	( 0.496, 3.694)	0.5534	
Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	3/ 48 ( 6.3)	0.432	( 0.070, 2.678)	0.3547	
Geographical region						0.2184
North America	13/125 ( 10.4)	2/117 ( 1.7)	4.138	( 0.921, 18.594)	0.0452	
Asia Pacific	11/230 ( 4.8)	6/242 ( 2.5)	1.381	( 0.506, 3.767)	0.5267	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	13/291 ( 4.5)	0.940	( 0.458, 1.929)	0.8673	
PSA at Baseline						0.3235
PSA < median	18/316 ( 5.7)	12/333 ( 3.6)	1.134	( 0.543, 2.366)	0.7384	
PSA >= median	24/336 ( 7.1)	8/316 ( 2.5)	1.967	( 0.878, 4.407)	0.0941	
ECOG at Baseline						0.6747
0	27/466 ( 5.8)	15/461 ( 3.3)	1.231	( 0.651, 2.329)	0.5212	
1	15/186 ( 8.1)	6/187 ( 3.2)	1.814	( 0.699, 4.708)	0.2144	
Gleason score						0.2983
<8	8/122 ( 6.6)	2/118 ( 1.7)	3.176	( 0.673, 15.000)	0.1233	
>=8	34/506 ( 6.7)	19/512 ( 3.7)	1.221	( 0.692, 2.156)	0.4899	
Metastases at initial diagnosis						0.5891
Yes	36/559 ( 6.4)	19/562 ( 3.4)	1.337	( 0.763, 2.344)	0.3089	
No	6/ 86 ( 7.0)	2/ 82 ( 2.4)	2.152	( 0.432, 10.708)	0.3378	
High volume disease						0.9969
Yes	34/498 ( 6.8)	17/506 ( 3.4)	1.384	( 0.768, 2.494)	0.2774	
No	8/154 ( 5.2)	4/144 ( 2.8)	1.456	( 0.437, 4.856)	0.5384	
High risk disease						0.6026
Yes	30/453 ( 6.6)	16/457 ( 3.5)	1.236	( 0.669, 2.286)	0.4980	
No	12/199 ( 6.0)	5/193 ( 2.6)	1.886	( 0.662, 5.371)	0.2269	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.1.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

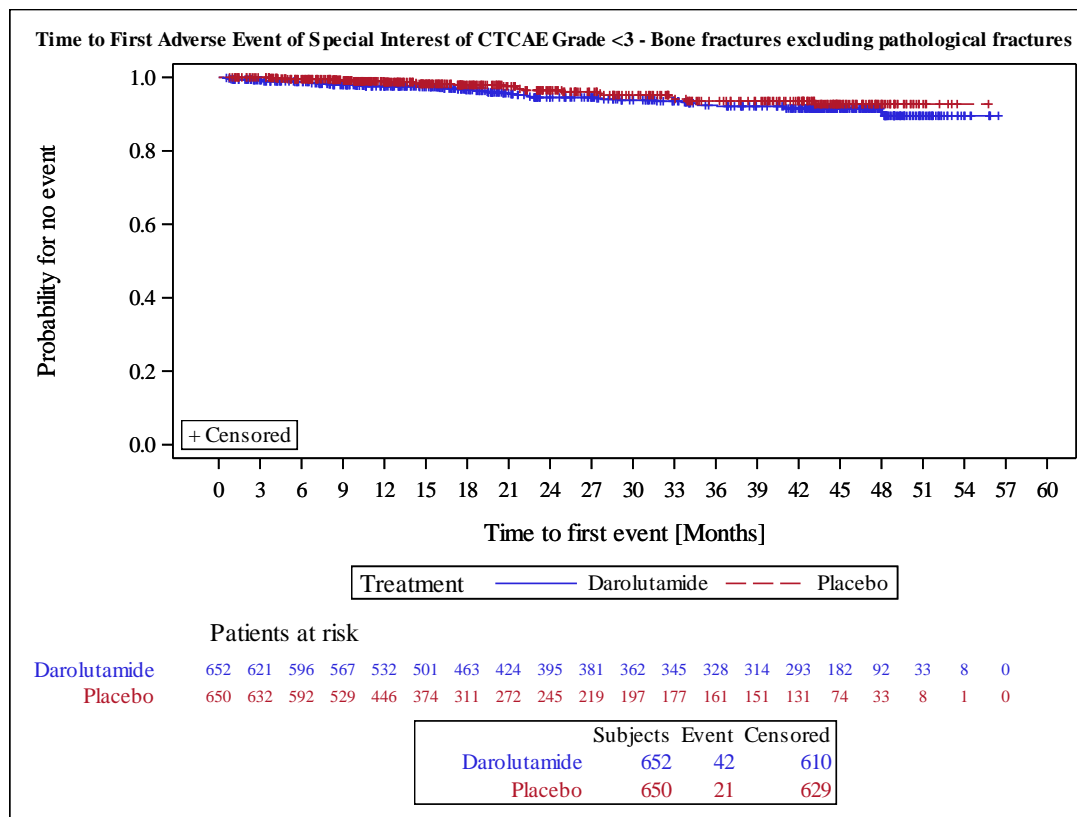
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.7417
Yes	26/469 ( 5.5)	14/480 ( 2.9)	1.292	( 0.670, 2.491)	0.4430	
No	16/183 ( 8.7)	7/170 ( 4.1)	1.626	( 0.666, 3.969)	0.2811	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Bone fractures excluding pathological fractures  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.2

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	92 ( 14.1)	83 ( 12.8)
Number of censored patients, n (%)	560 ( 85.9)	567 ( 87.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.928	
95% CI	0.689, 1.252	
p-value	0.6269	
Odds Ratio	1.122	
95% CI	0.816, 1.544	
p-value	0.4782	
Relative Risk	1.105	
95% CI	0.838, 1.456	
p-value	0.4783	
Risk Difference	0.013	
95% CI	-0.024, 0.050	
p-value	0.4780	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.0773
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	8/ 23 ( 34.8)	1/ 15 ( 6.7)	5.138	( 0.641, 41.205)	0.0860	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	64/518 ( 12.4)	69/518 ( 13.3)	0.777	( 0.552, 1.095)	0.1483	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	20/111 ( 18.0)	13/117 ( 11.1)	1.370	( 0.679, 2.762)	0.3773	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6573
ALP < ULN	42/290 ( 14.5)	41/288 ( 14.2)	0.873	( 0.567, 1.345)	0.5377	
ALP >= ULN	50/362 ( 13.8)	42/362 ( 11.6)	0.978	( 0.646, 1.481)	0.9169	
Age (years)						0.2425
<65	28/243 ( 11.5)	31/232 ( 13.4)	0.676	( 0.404, 1.132)	0.1340	
65-74	48/303 ( 15.8)	35/305 ( 11.5)	1.214	( 0.783, 1.881)	0.3856	
>=75	16/106 ( 15.1)	17/113 ( 15.0)	0.854	( 0.429, 1.699)	0.6524	
Race						0.2957
White	39/345 ( 11.3)	37/331 ( 11.2)	0.832	( 0.528, 1.309)	0.4248	
Asian	42/232 ( 18.1)	36/243 ( 14.8)	1.075	( 0.687, 1.681)	0.7512	
Black or African American	4/ 26 ( 15.4)	7/ 28 ( 25.0)	0.472	( 0.137, 1.623)	0.2231	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	3/ 48 ( 6.3)	1.942	( 0.497, 7.587)	0.3309	
Geographical region						0.3908
North America	20/125 ( 16.0)	23/117 ( 19.7)	0.687	( 0.375, 1.259)	0.2211	
Asia Pacific	41/230 ( 17.8)	36/242 ( 14.9)	1.063	( 0.678, 1.667)	0.7887	
Rest of the World	31/297 ( 10.4)	24/291 ( 8.2)	1.004	( 0.586, 1.717)	0.9898	
PSA at Baseline						0.1994
PSA < median	35/316 ( 11.1)	42/333 ( 12.6)	0.752	( 0.479, 1.181)	0.2142	
PSA >= median	57/336 ( 17.0)	41/316 ( 13.0)	1.074	( 0.716, 1.610)	0.7297	
ECOG at Baseline						0.0903
0	56/466 ( 12.0)	61/461 ( 13.2)	0.768	( 0.533, 1.107)	0.1556	
1	36/186 ( 19.4)	22/187 ( 11.8)	1.363	( 0.798, 2.327)	0.2547	
Gleason score						0.7013
<8	21/122 ( 17.2)	21/118 ( 17.8)	0.834	( 0.455, 1.530)	0.5579	
>=8	67/506 ( 13.2)	60/512 ( 11.7)	0.942	( 0.663, 1.338)	0.7399	
Metastases at initial diagnosis						0.9101
Yes	82/559 ( 14.7)	72/562 ( 12.8)	0.961	( 0.699, 1.322)	0.8067	
No	10/ 86 ( 11.6)	9/ 82 ( 11.0)	0.913	( 0.369, 2.258)	0.8445	
High volume disease						0.2940
Yes	64/498 ( 12.9)	64/506 ( 12.6)	0.847	( 0.597, 1.201)	0.3507	
No	28/154 ( 18.2)	19/144 ( 13.2)	1.207	( 0.672, 2.166)	0.5282	
High risk disease						0.2992
Yes	57/453 ( 12.6)	57/457 ( 12.5)	0.818	( 0.565, 1.185)	0.2871	
No	35/199 ( 17.6)	26/193 ( 13.5)	1.172	( 0.705, 1.950)	0.5401	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.2.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.8576
Yes	60/469 ( 12.8)	56/480 ( 11.7)	0.895	( 0.620, 1.293)	0.5561	
No	32/183 ( 17.5)	27/170 ( 15.9)	0.982	( 0.588, 1.642)	0.9450	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

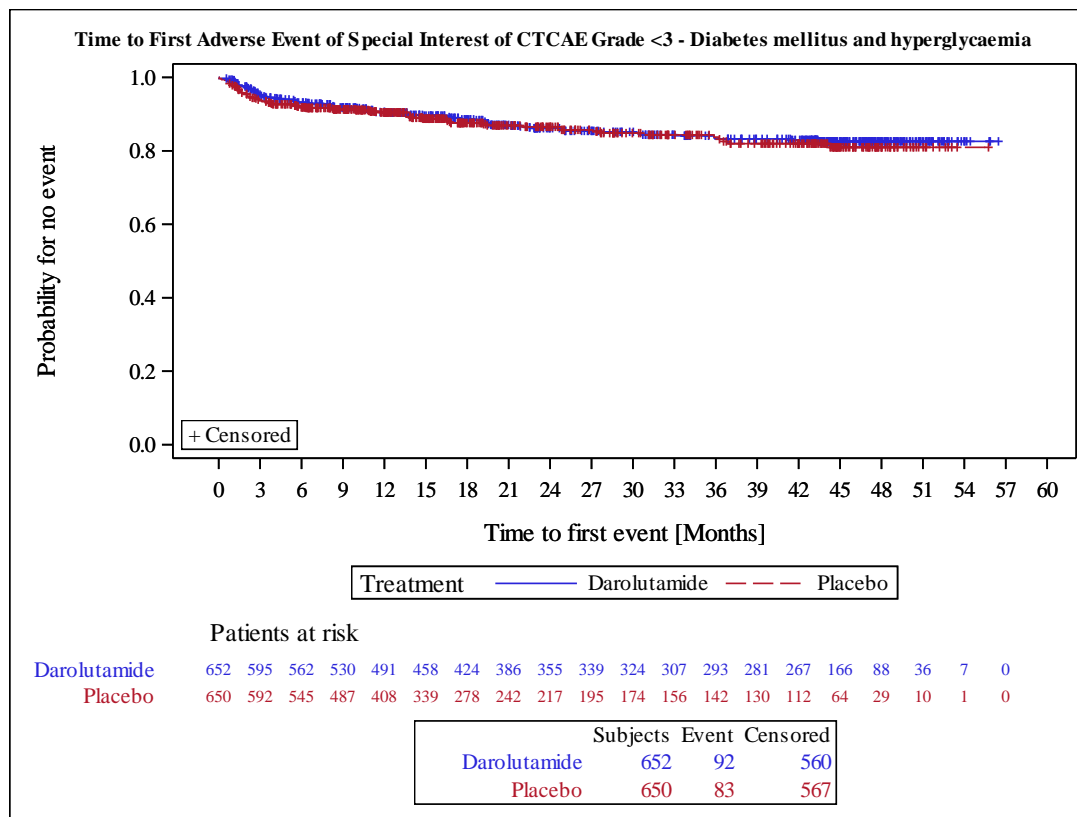
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Diabetes mellitus and hyperglycaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.3  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	44 ( 6.7)	31 ( 4.8)
Number of censored patients, n (%)	608 ( 93.3)	619 ( 95.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.046	
95% CI	0.657, 1.666	
p-value	0.8485	
Odds Ratio	1.445	
95% CI	0.900, 2.319	
p-value	0.1272	
Relative Risk	1.415	
95% CI	0.905, 2.212	
p-value	0.1276	
Risk Difference	0.020	
95% CI	-0.005, 0.045	
p-value	0.1249	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.3.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.4107
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	2/ 15 ( 13.3)	0.253	( 0.023, 2.813)	0.2277	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	36/518 ( 6.9)	23/518 ( 4.4)	1.194	( 0.704, 2.027)	0.5095	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	6/117 ( 5.1)	0.800	( 0.264, 2.425)	0.6925	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3491
ALP < ULN	25/290 ( 8.6)	15/288 ( 5.2)	1.346	( 0.707, 2.563)	0.3636	
ALP >= ULN	19/362 ( 5.2)	16/362 ( 4.4)	0.780	( 0.395, 1.540)	0.4732	
Age (years)						0.7656
<65	11/243 ( 4.5)	6/232 ( 2.6)	1.213	( 0.444, 3.314)	0.7058	
65-74	21/303 ( 6.9)	14/305 ( 4.6)	1.187	( 0.599, 2.354)	0.6223	
>=75	12/106 ( 11.3)	11/113 ( 9.7)	0.797	( 0.347, 1.829)	0.5909	
Race						0.3422
White	28/345 ( 8.1)	25/331 ( 7.6)	0.748	( 0.433, 1.293)	0.2971	
Asian	9/232 ( 3.9)	4/243 ( 1.6)	1.942	( 0.594, 6.352)	0.2637	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	1/ 28 ( 3.6)	2.019	( 0.203, 20.079)	0.5413	
Other or not reported	4/ 49 ( 8.2)	1/ 48 ( 2.1)	3.008	( 0.329, 27.517)	0.3066	
Geographical region						0.6633
North America	18/125 ( 14.4)	13/117 ( 11.1)	0.955	( 0.460, 1.981)	0.9010	
Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	4/242 ( 1.7)	1.708	( 0.511, 5.713)	0.3794	
Rest of the World	18/297 ( 6.1)	14/291 ( 4.8)	0.856	( 0.422, 1.736)	0.6669	
PSA at Baseline						0.9176
PSA < median	25/316 ( 7.9)	18/333 ( 5.4)	1.139	( 0.618, 2.100)	0.6769	
PSA >= median	19/336 ( 5.7)	12/316 ( 3.8)	1.037	( 0.498, 2.160)	0.9215	
ECCO at Baseline						0.9713
0	29/466 ( 6.2)	21/461 ( 4.6)	1.022	( 0.579, 1.806)	0.9388	
1	15/186 ( 8.1)	10/187 ( 5.3)	1.049	( 0.467, 2.358)	0.9080	
Gleason score						0.3072
<8	5/122 ( 4.1)	6/118 ( 5.1)	0.611	( 0.185, 2.012)	0.4130	
>=8	37/506 ( 7.3)	22/512 ( 4.3)	1.242	( 0.727, 2.121)	0.4266	
Metastases at initial diagnosis						0.8239
Yes	36/559 ( 6.4)	24/562 ( 4.3)	1.122	( 0.665, 1.892)	0.6672	
No	8/ 86 ( 9.3)	6/ 82 ( 7.3)	0.960	( 0.331, 2.789)	0.9410	
High volume disease						0.9415
Yes	35/498 ( 7.0)	25/506 ( 4.9)	1.040	( 0.618, 1.751)	0.8826	
No	9/154 ( 5.8)	6/144 ( 4.2)	1.074	( 0.380, 3.034)	0.8928	
High risk disease						0.0450
Yes	34/453 ( 7.5)	17/457 ( 3.7)	1.431	( 0.792, 2.584)	0.2326	
No	10/199 ( 5.0)	14/193 ( 7.3)	0.558	( 0.247, 1.261)	0.1550	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.3.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

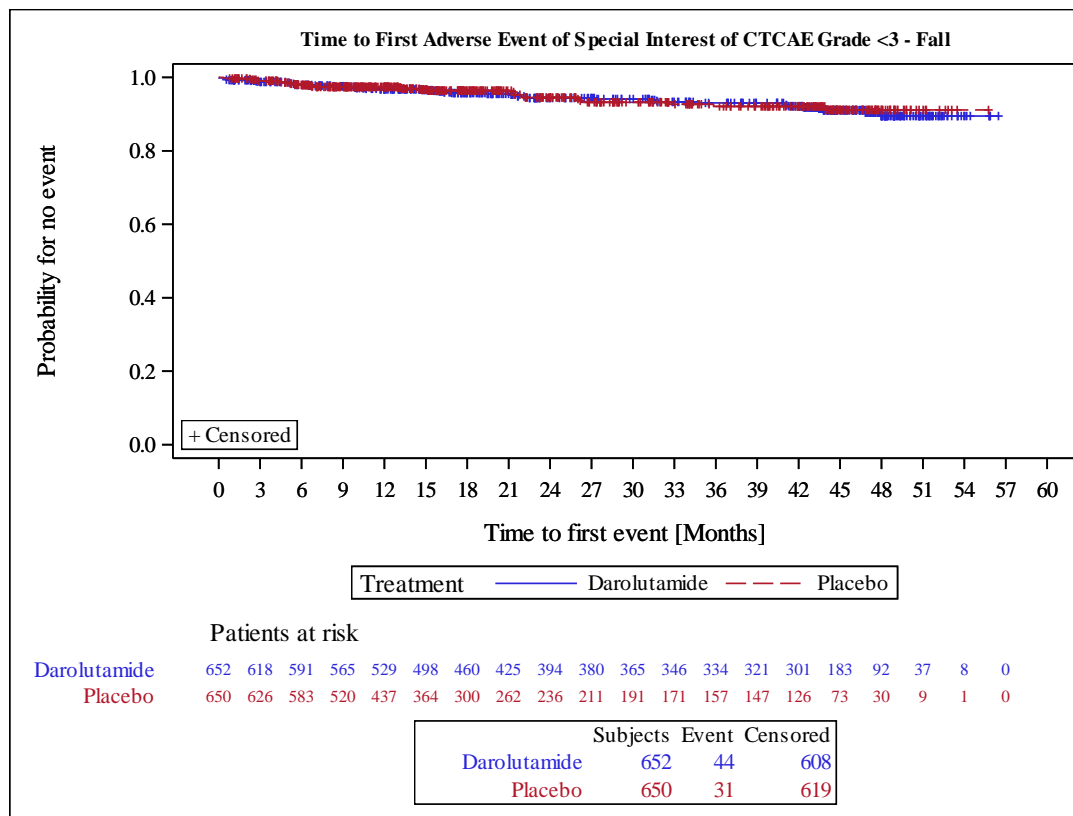
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Concomitant statin use					
Yes	21/469 ( 4.5)	14/480 ( 2.9)	1.056	( 0.532, 2.096)	0.8746
No	23/183 ( 12.6)	17/170 ( 10.0)	1.004	( 0.533, 1.889)	0.9913

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final

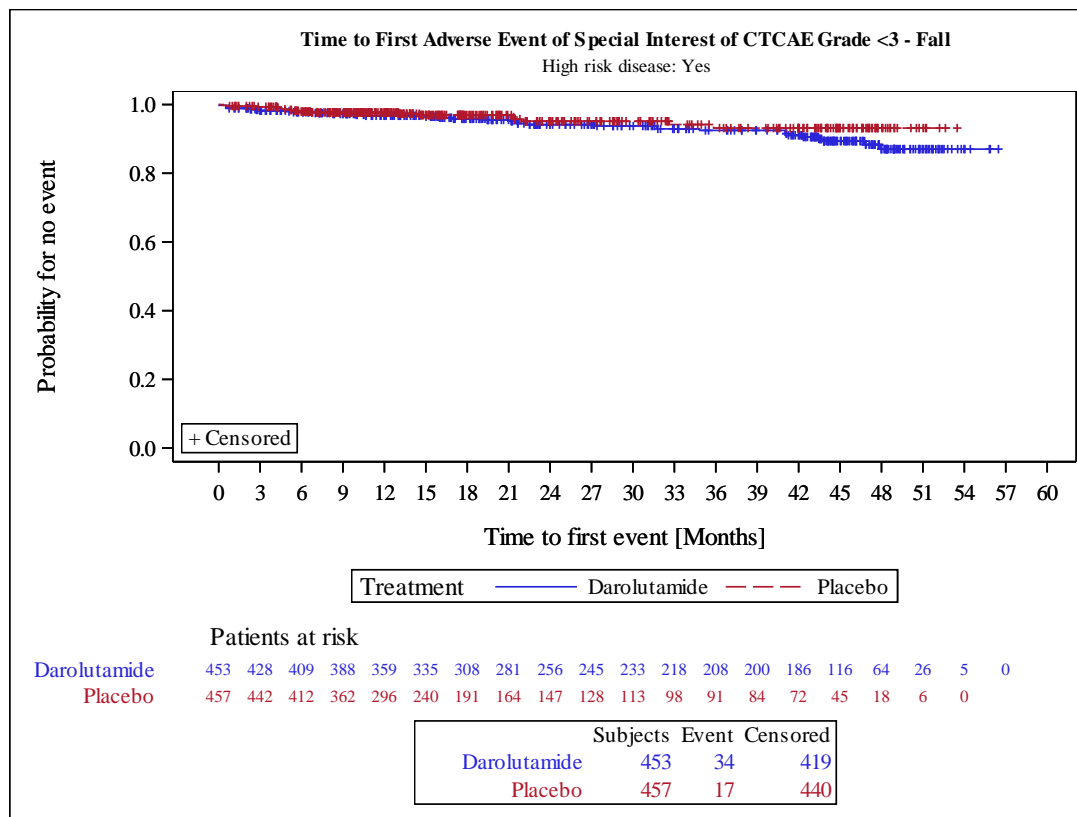


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final

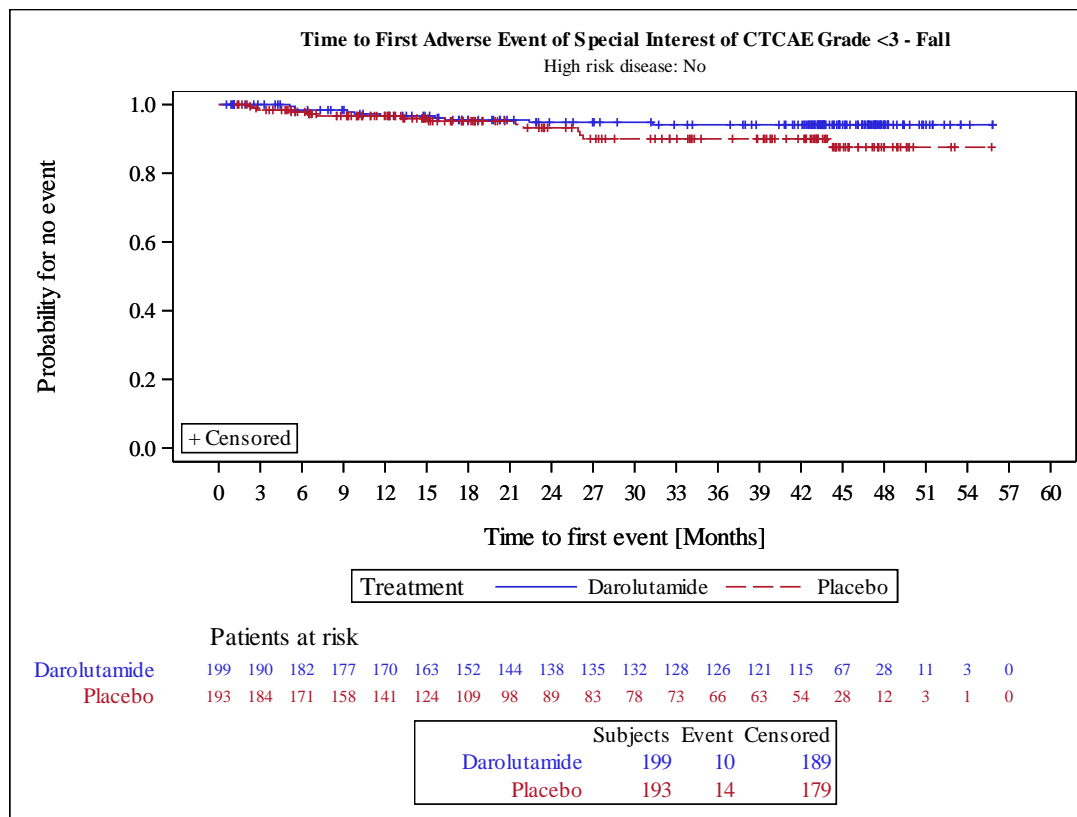


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fall  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.4  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	317 ( 48.6)	317 ( 48.8)
Number of censored patients, n (%)	335 ( 51.4)	333 ( 51.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.2, 1.7)	1.2 ( 1.0, 1.8)
Median (95% CI)	30.4 (11.0, NE)	18.5 ( 8.3, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.958	
95% CI	0.820, 1.119	
p-value	0.5871	
Odds Ratio	0.994	
95% CI	0.800, 1.235	
p-value	0.9569	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.892, 1.115	
p-value	0.9569	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.056, 0.053	
p-value	0.9569	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.2011
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	10/ 23 ( 43.5)	9/ 15 ( 60.0)	0.547	( 0.220, 1.356)	0.1863	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	256/518 ( 49.4)	245/518 ( 47.3)	1.022	( 0.857, 1.218)	0.8096	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	51/111 ( 45.9)	63/117 ( 53.8)	0.784	( 0.541, 1.136)	0.1952	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9470
ALP < ULM	155/290 ( 53.4)	153/288 ( 53.1)	0.961	( 0.768, 1.201)	0.7233	
ALP >= ULM	162/362 ( 44.8)	164/362 ( 45.3)	0.957	( 0.770, 1.189)	0.6897	
Age (years)						0.5303
<65	114/243 ( 46.9)	100/232 ( 43.1)	1.076	( 0.823, 1.409)	0.5893	
65-74	152/303 ( 50.2)	158/305 ( 51.8)	0.926	( 0.741, 1.157)	0.4950	
>=75	51/106 ( 48.1)	59/113 ( 52.2)	0.842	( 0.578, 1.226)	0.3661	
Race						0.9391
White	185/345 ( 53.6)	172/331 ( 52.0)	0.977	( 0.793, 1.203)	0.8254	
Asian	91/232 ( 39.2)	99/243 ( 40.7)	0.932	( 0.701, 1.238)	0.6242	
Black or African American	14/ 26 ( 53.8)	16/ 28 ( 57.1)	0.746	( 0.359, 1.550)	0.4268	
Other or not reported	27/ 49 ( 55.1)	30/ 48 ( 62.5)	0.947	( 0.561, 1.599)	0.8388	
Geographical region						0.5714
North America	76/125 ( 60.8)	77/117 ( 65.8)	0.822	( 0.598, 1.130)	0.2241	
Asia Pacific	90/230 ( 39.1)	97/242 ( 40.1)	0.945	( 0.709, 1.259)	0.6993	
Rest of the World	151/297 ( 50.8)	143/291 ( 49.1)	0.995	( 0.791, 1.252)	0.9663	
PSA at Baseline						0.1527
PSA < median	177/316 ( 56.0)	173/333 ( 52.0)	1.071	( 0.869, 1.321)	0.5184	
PSA >= median	140/336 ( 41.7)	143/316 ( 45.3)	0.865	( 0.685, 1.092)	0.2228	
ECOG at Baseline						0.2147
0	231/466 ( 49.6)	224/461 ( 48.6)	1.028	( 0.855, 1.235)	0.7695	
1	86/186 ( 46.2)	91/187 ( 48.7)	0.816	( 0.607, 1.098)	0.1771	
Gleason score						0.8600
<8	67/122 ( 54.9)	63/118 ( 53.4)	0.925	( 0.656, 1.306)	0.6592	
>=8	239/506 ( 47.2)	242/512 ( 47.3)	0.977	( 0.817, 1.168)	0.7950	
Metastases at initial diagnosis						0.4000
Yes	263/559 ( 47.0)	271/562 ( 48.2)	0.938	( 0.791, 1.112)	0.4579	
No	52/ 86 ( 60.5)	43/ 82 ( 52.4)	1.110	( 0.740, 1.664)	0.6122	
High volume disease						0.8325
Yes	245/498 ( 49.2)	248/506 ( 49.0)	0.964	( 0.808, 1.151)	0.6871	
No	72/154 ( 46.8)	69/144 ( 47.9)	0.940	( 0.675, 1.308)	0.7112	
High risk disease						0.4763
Yes	215/453 ( 47.5)	214/457 ( 46.8)	0.998	( 0.826, 1.206)	0.9830	
No	102/199 ( 51.3)	103/193 ( 53.4)	0.870	( 0.662, 1.145)	0.3215	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.4.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions - Subgroup analysis (safety analysis set)

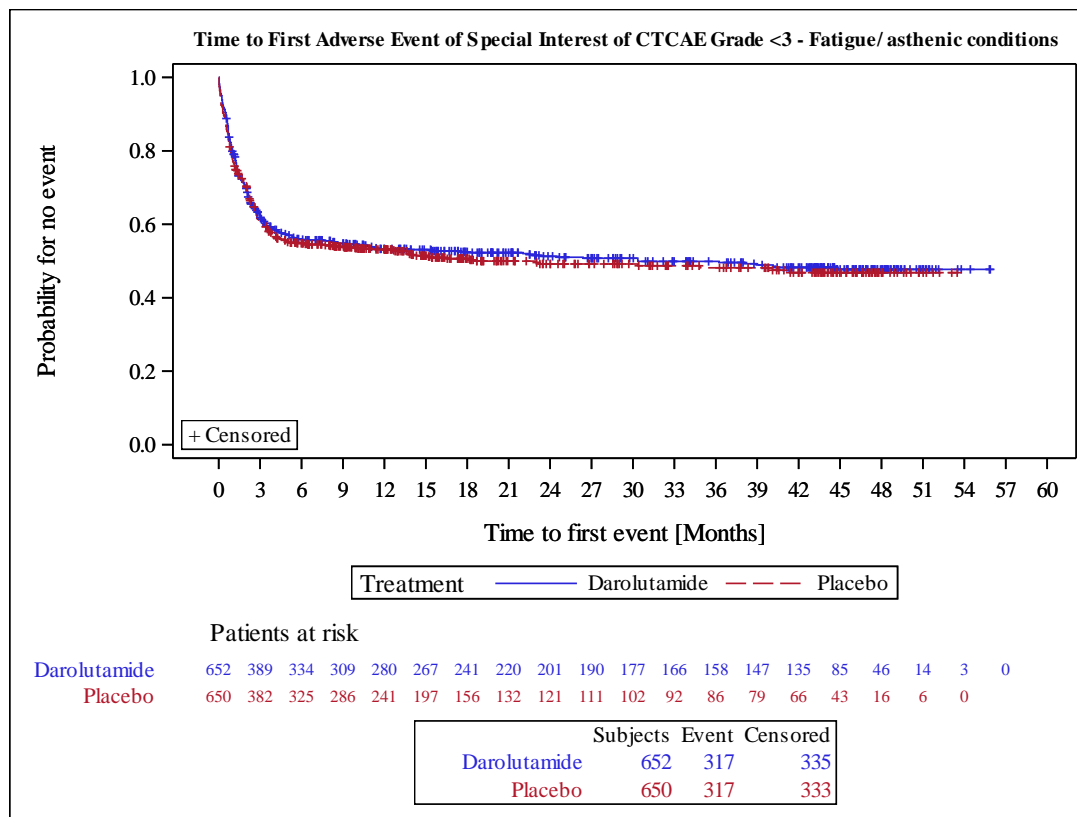
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Concomitant statin use						0.8878
Yes	215/469 ( 45.8)	220/480 ( 45.8)	0.962	( 0.797, 1.162)	0.6880	
No	102/183 ( 55.7)	97/170 ( 57.1)	0.931	( 0.705, 1.229)	0.6125	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.4.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Fatigue/ asthenic conditions  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.5

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	24 ( 3.7)	36 ( 5.5)
Number of censored patients, n (%)	628 ( 96.3)	614 ( 94.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.550	
95% CI	0.326, 0.926	
p-value	0.0225	
Odds Ratio	0.652	
95% CI	0.384, 1.106	
p-value	0.1123	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.401, 1.101	
p-value	0.1128	
Risk Difference	-0.019	
95% CI	-0.041, 0.004	
p-value	0.1097	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.5.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.9988
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	27/518 ( 5.2)	0.539	( 0.295, 0.984)	0.0410	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	8/117 ( 6.8)	0.575	( 0.187, 1.769)	0.3288	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9742
ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	14/288 ( 4.9)	0.524	( 0.225, 1.219)	0.1274	
ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
Age (years)						0.9134
<65	8/243 ( 3.3)	12/232 ( 5.2)	0.534	( 0.217, 1.313)	0.1649	
65-74	11/303 ( 3.6)	15/305 ( 4.9)	0.585	( 0.266, 1.286)	0.1774	
>=75	5/106 ( 4.7)	9/113 ( 8.0)	0.500	( 0.165, 1.518)	0.2128	
Race						0.7122
White	12/345 ( 3.5)	20/331 ( 6.0)	0.451	( 0.219, 0.929)	0.0270	
Asian	9/232 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.814	( 0.329, 2.017)	0.6571	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	3/ 48 ( 6.3)	0.637	( 0.106, 3.816)	0.6182	
Geographical region						0.2813
North America	10/125 ( 8.0)	12/117 ( 10.3)	0.684	( 0.293, 1.594)	0.3764	
Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.723)	0.0058	
PSA at Baseline						0.2623
PSA < median	16/316 ( 5.1)	20/333 ( 6.0)	0.699	( 0.360, 1.354)	0.2861	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
ECCOg at Baseline						0.9091
0	12/466 ( 2.6)	19/461 ( 4.1)	0.532	( 0.257, 1.101)	0.0841	
1	12/186 ( 6.5)	17/187 ( 9.1)	0.553	( 0.261, 1.168)	0.1153	
Gleason score						0.2771
<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	
>=8	21/506 ( 4.2)	26/512 ( 5.1)	0.665	( 0.372, 1.189)	0.1656	
Metastases at initial diagnosis						0.2008
Yes	19/559 ( 3.4)	32/562 ( 5.7)	0.493	( 0.278, 0.874)	0.0136	
No	5/ 86 ( 5.8)	3/ 82 ( 3.7)	1.321	( 0.312, 5.582)	0.7045	
High volume disease						0.8211
Yes	20/498 ( 4.0)	31/506 ( 6.1)	0.534	( 0.303, 0.943)	0.0280	
No	4/154 ( 2.6)	5/144 ( 3.5)	0.638	( 0.170, 2.394)	0.5018	
High risk disease						0.2774
Yes	19/453 ( 4.2)	24/457 ( 5.3)	0.661	( 0.360, 1.213)	0.1784	
No	5/199 ( 2.5)	12/193 ( 6.2)	0.335	( 0.117, 0.959)	0.0325	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.5.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

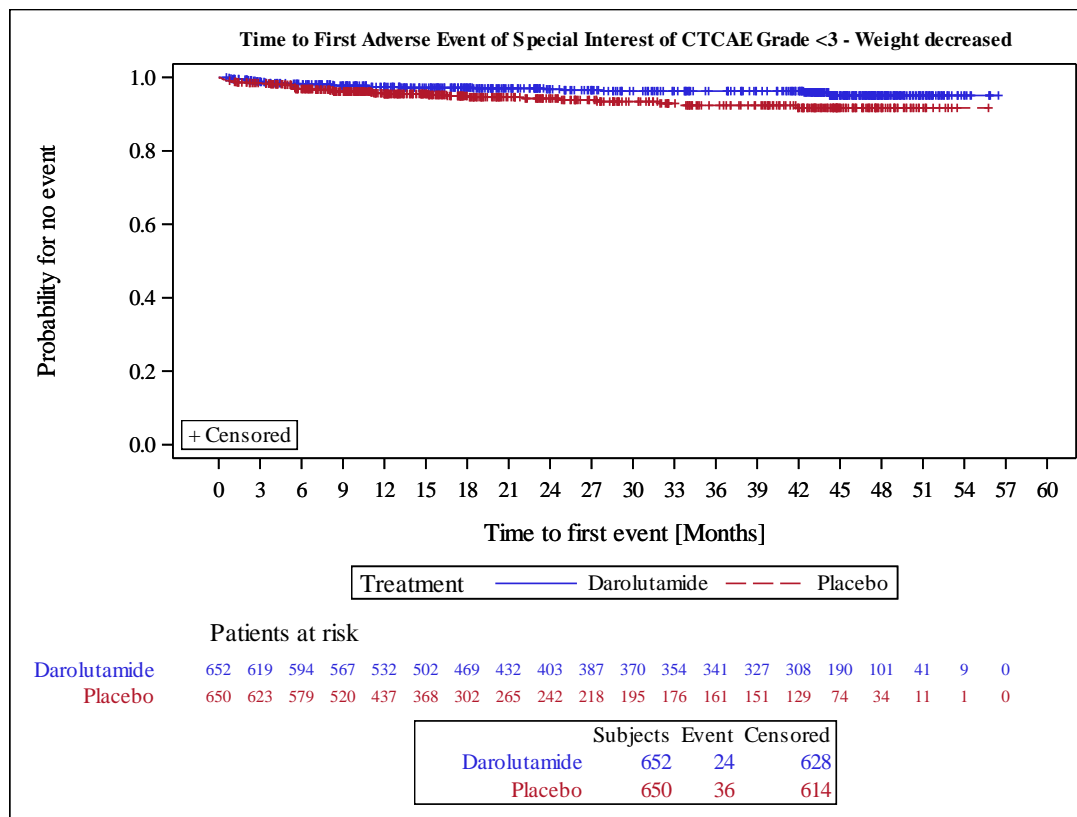
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
				(95% CI)			
Concomitant statin use							
Yes	14/469 ( 3.0)	19/480 ( 4.0)	0.637	( 0.318, 1.277)		0.2000	0.5577
No	10/183 ( 5.5)	17/170 ( 10.0)	0.451	( 0.205, 0.990)		0.0417	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.5.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Weight decreased  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.6  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	110 ( 16.9)	88 ( 13.5)
Number of censored patients, n (%)	542 ( 83.1)	562 ( 86.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.201	
95% CI	0.906, 1.591	
p-value	0.2011	
Odds Ratio	1.296	
95% CI	0.956, 1.757	
p-value	0.0946	
Relative Risk	1.246	
95% CI	0.962, 1.614	
p-value	0.0951	
Risk Difference	0.033	
95% CI	-0.006, 0.072	
p-value	0.0936	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	6/ 23 ( 26.1)	3/ 15 ( 20.0)	1.329	( 0.332, 5.317)	0.6838	0.4569
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	90/518 ( 17.4)	68/518 ( 13.1)	1.290	( 0.940, 1.768)	0.1133	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	14/111 ( 12.6)	17/117 ( 14.5)	0.771	( 0.379, 1.570)	0.4718	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	52/290 ( 17.9)	29/288 ( 10.1)	1.795	( 1.139, 2.829)	0.0105	0.0250
ALP >= ULN	58/362 ( 16.0)	59/362 ( 16.3)	0.904	( 0.628, 1.302)	0.5890	
<b>Age (years)</b>						
<65	51/243 ( 21.0)	29/232 ( 12.5)	1.660	( 1.051, 2.621)	0.0280	0.1216
65-74	46/303 ( 15.2)	41/305 ( 13.4)	1.093	( 0.717, 1.667)	0.6781	
>=75	13/106 ( 12.3)	18/113 ( 15.9)	0.684	( 0.333, 1.403)	0.2967	
<b>Race</b>						
White	65/345 ( 18.8)	44/331 ( 13.3)	1.364	( 0.929, 2.002)	0.1111	0.3587
Asian	36/232 ( 15.5)	40/243 ( 16.5)	0.922	( 0.588, 1.447)	0.7240	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	1/ 28 ( 3.6)	2.211	( 0.215, 22.686)	0.4943	
Other or not reported	6/ 49 ( 12.2)	3/ 48 ( 6.3)	1.793	( 0.445, 7.224)	0.4047	
<b>Geographical region</b>						
North America	34/125 ( 27.2)	22/117 ( 18.8)	1.464	( 0.855, 2.506)	0.1614	0.2785
Asia Pacific	36/230 ( 15.7)	40/242 ( 16.5)	0.927	( 0.591, 1.456)	0.7425	
Rest of the World	40/297 ( 13.5)	26/291 ( 8.9)	1.369	( 0.833, 2.248)	0.2133	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	59/316 ( 18.7)	47/333 ( 14.1)	1.301	( 0.886, 1.910)	0.1779	0.5783
PSA >= median	51/336 ( 15.2)	41/316 ( 13.0)	1.102	( 0.729, 1.665)	0.6430	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	85/466 ( 18.2)	57/461 ( 12.4)	1.458	( 1.042, 2.041)	0.0269	0.0332
1	25/186 ( 13.4)	31/187 ( 16.6)	0.731	( 0.430, 1.242)	0.2433	
<b>Gleason score</b>						
<8	19/122 ( 15.6)	12/118 ( 10.2)	1.451	( 0.703, 2.992)	0.3107	0.4909
>=8	87/506 ( 17.2)	74/512 ( 14.5)	1.163	( 0.852, 1.587)	0.3395	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	88/559 ( 15.7)	78/562 ( 13.9)	1.088	( 0.801, 1.477)	0.5872	0.0492
No	21/ 86 ( 24.4)	8/ 82 ( 9.8)	2.544	( 1.126, 5.749)	0.0199	
<b>High volume disease</b>						
Yes	80/498 ( 16.1)	71/506 ( 14.0)	1.071	( 0.777, 1.477)	0.6727	0.2220
No	30/154 ( 19.5)	17/144 ( 11.8)	1.720	( 0.949, 3.120)	0.0701	
<b>High risk disease</b>						
Yes	73/453 ( 16.1)	66/457 ( 14.4)	1.057	( 0.757, 1.477)	0.7432	0.1829
No	37/199 ( 18.6)	22/193 ( 11.4)	1.625	( 0.958, 2.757)	0.0685	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.6.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.3933
Yes	74/469 ( 15.8)	65/480 ( 13.5)	1.096	( 0.785, 1.532)	0.5889	
No	36/183 ( 19.7)	23/170 ( 13.5)	1.475	( 0.874, 2.490)	0.1428	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

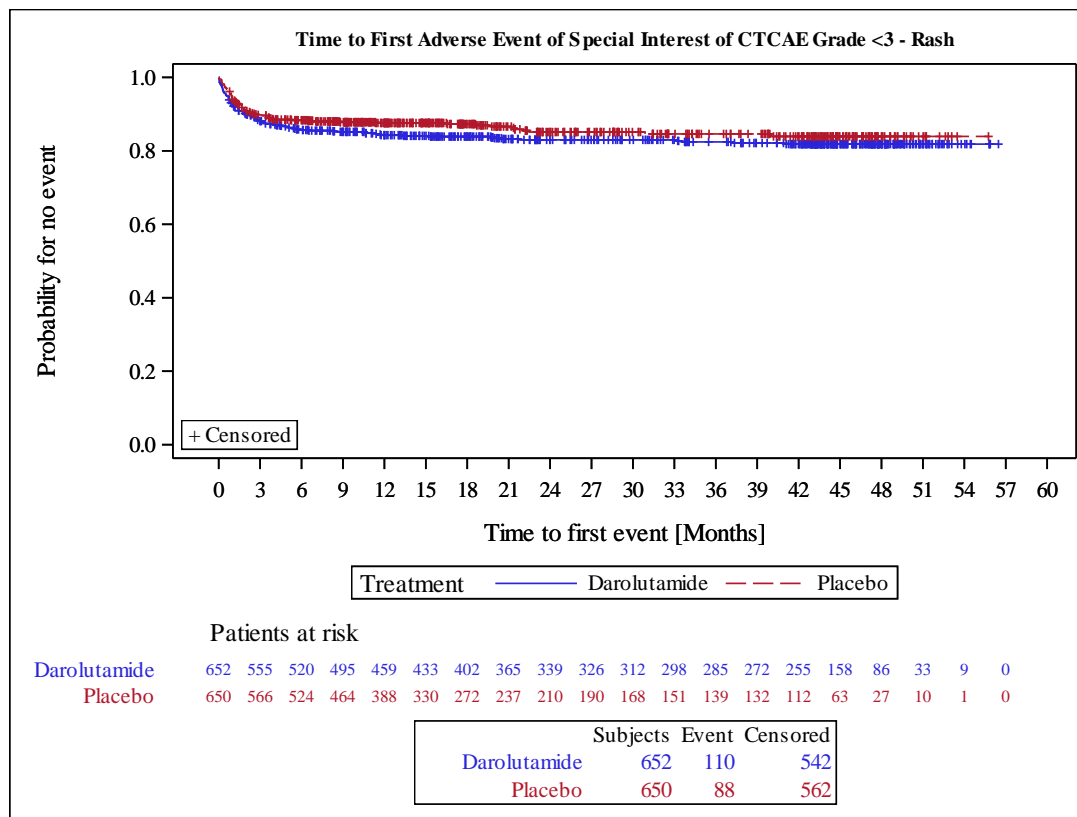
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

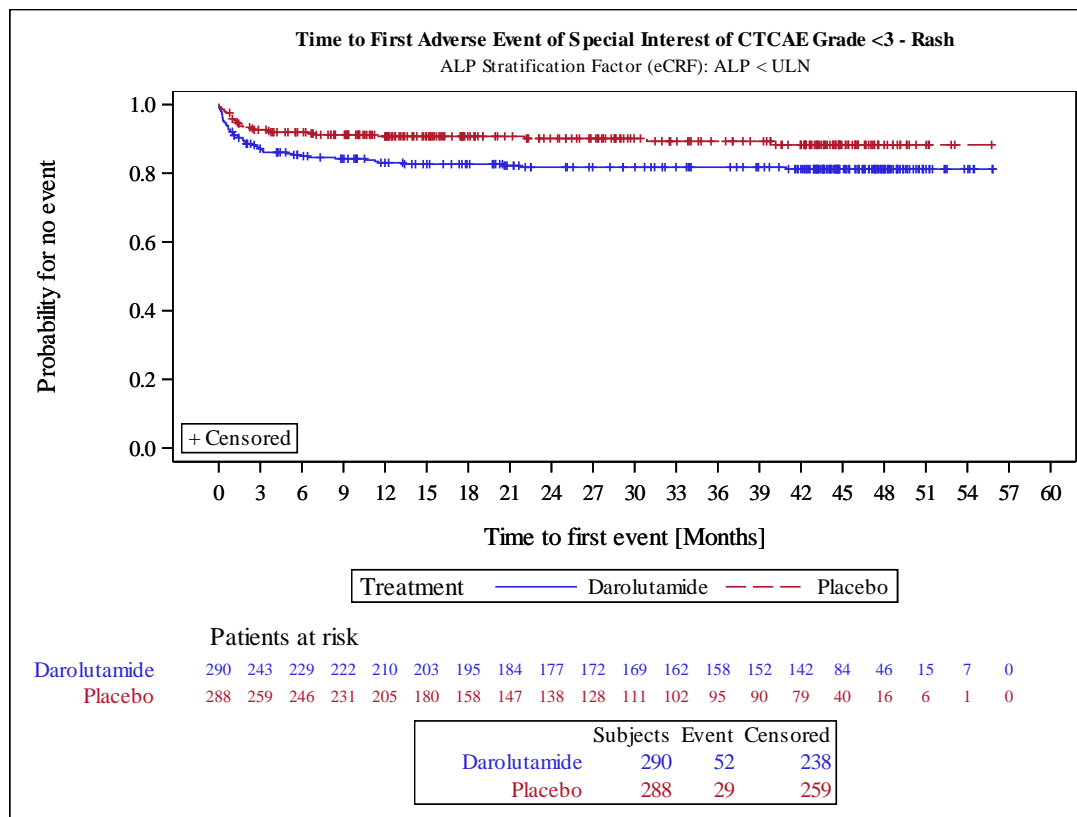


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

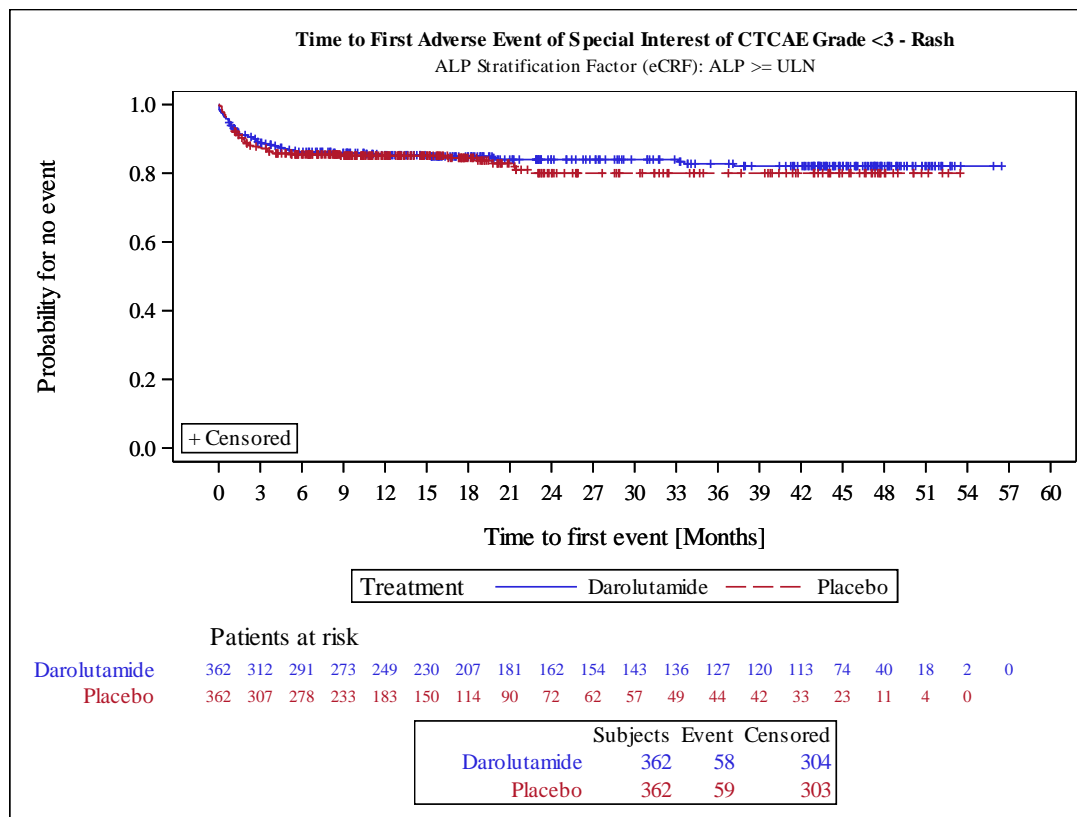


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

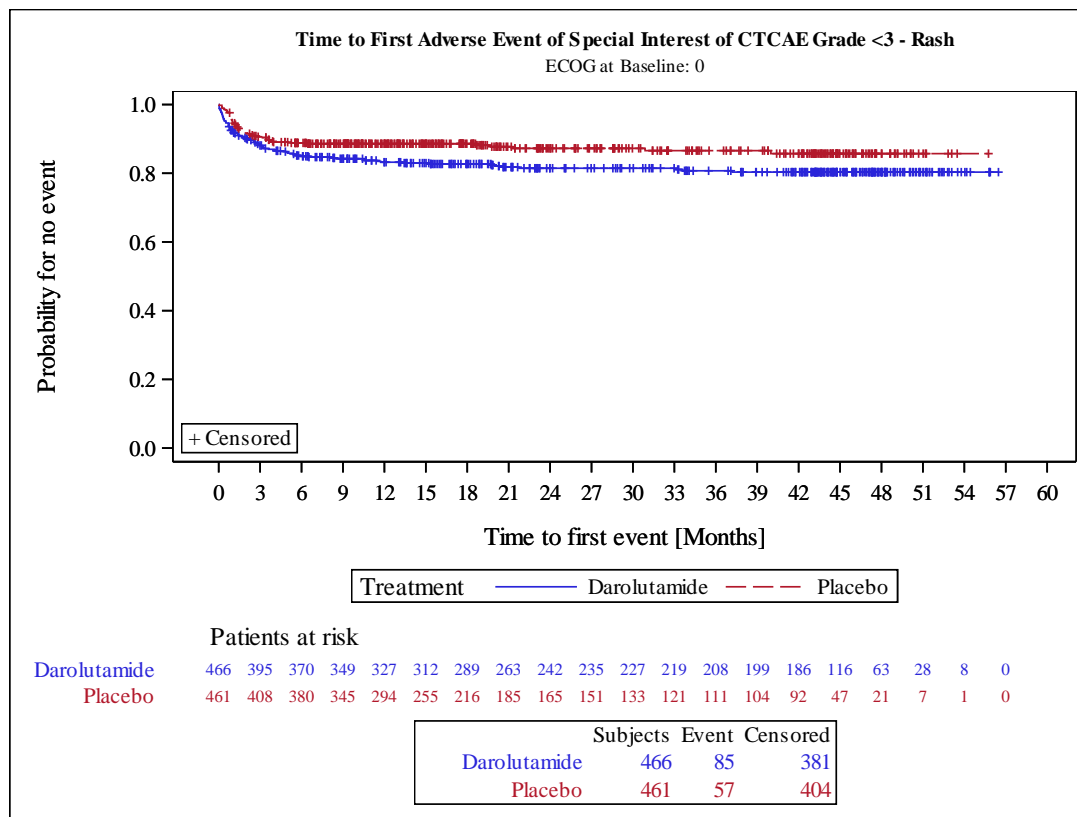


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

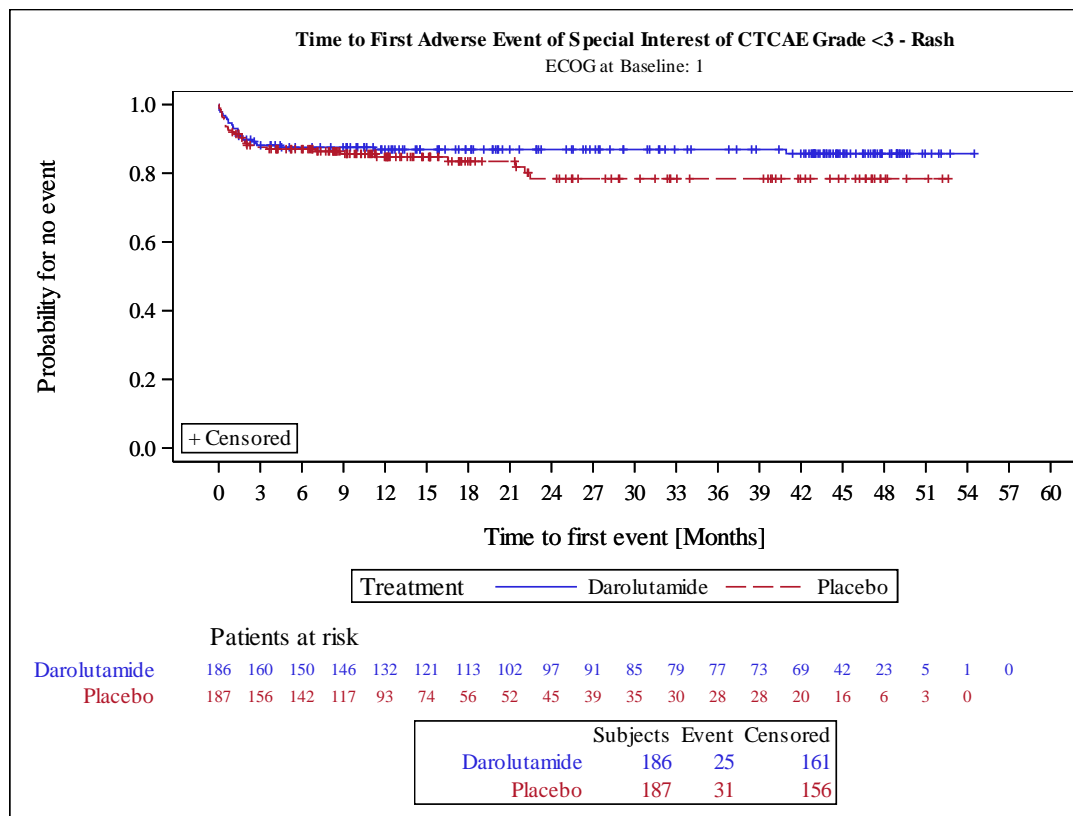


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final

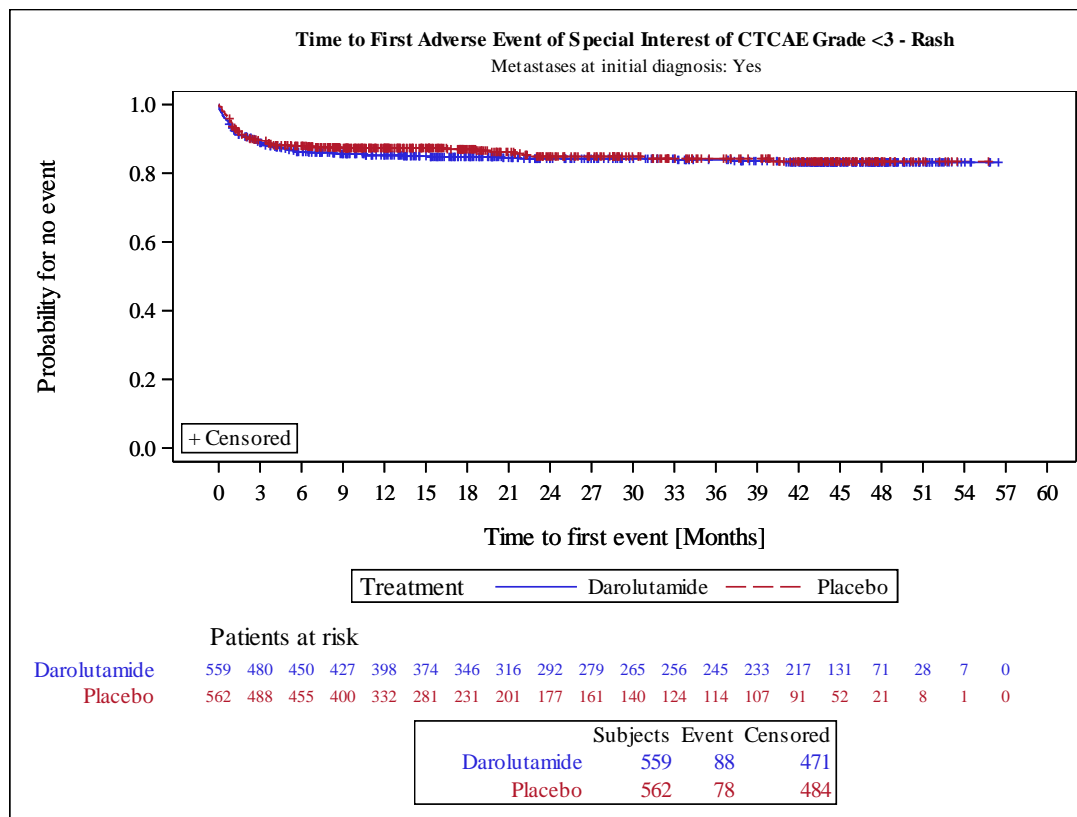


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



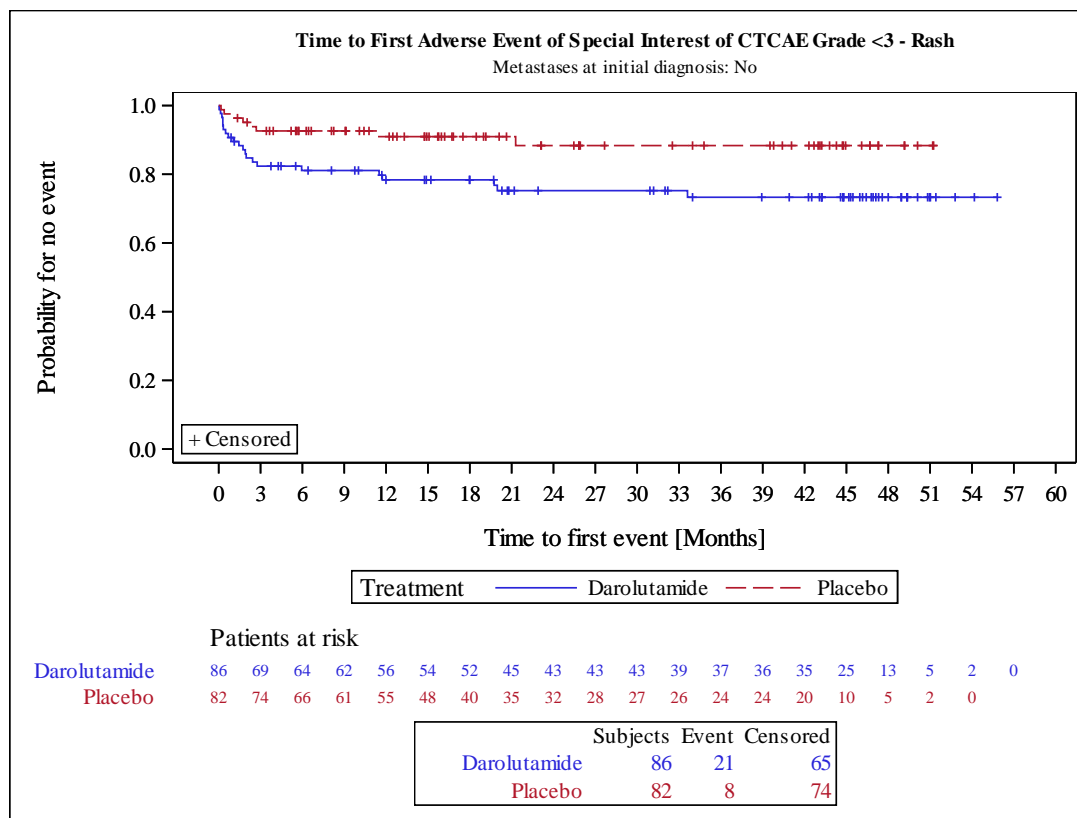
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.6.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Rash  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.7  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	4 ( 0.6)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	648 ( 99.4)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	3.846	
95% CI	0.430, 34.433	
p-value	0.1945	
Odds Ratio	4.006	
95% CI	0.447, 35.940	
p-value	0.2151	
Relative Risk	3.988	
95% CI	0.447, 35.582	
p-value	0.2155	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.002, 0.011	
p-value	0.1793	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI) p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	0/518 ( 0.0)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	1/117 ( 0.9)			
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>					
ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	1/288 ( 0.3)			
ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	0/362 ( 0.0)			
<b>Age (years)</b>					
<65	2/243 ( 0.8)	1/232 ( 0.4)			
65-74	2/303 ( 0.7)	0/305 ( 0.0)			
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)			
<b>Race</b>					
White	2/345 ( 0.6)	1/331 ( 0.3)			
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)			
<b>Geographical region</b>					
North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)			
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)			
Rest of the World	3/297 ( 1.0)	1/291 ( 0.3)			
<b>PSA at Baseline</b>					
PSA < median	2/316 ( 0.6)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	2/336 ( 0.6)	0/316 ( 0.0)			
<b>ECOG at Baseline</b>					
0	4/466 ( 0.9)	1/461 ( 0.2)			
1	0/186 ( 0.0)	0/187 ( 0.0)			
<b>Gleason score</b>					
<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)			
>=8	3/506 ( 0.6)	0/512 ( 0.0)			
<b>Metastases at initial diagnosis</b>					
Yes	1/559 ( 0.2)	0/562 ( 0.0)			
No	2/ 86 ( 2.3)	1/ 82 ( 1.2)			
<b>High volume disease</b>					
Yes	3/498 ( 0.6)	1/506 ( 0.2)			
No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)			
<b>High risk disease</b>					
Yes	2/453 ( 0.4)	0/457 ( 0.0)			
No	2/199 ( 1.0)	1/193 ( 0.5)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.7.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure - Subgroup analysis (safety analysis set)

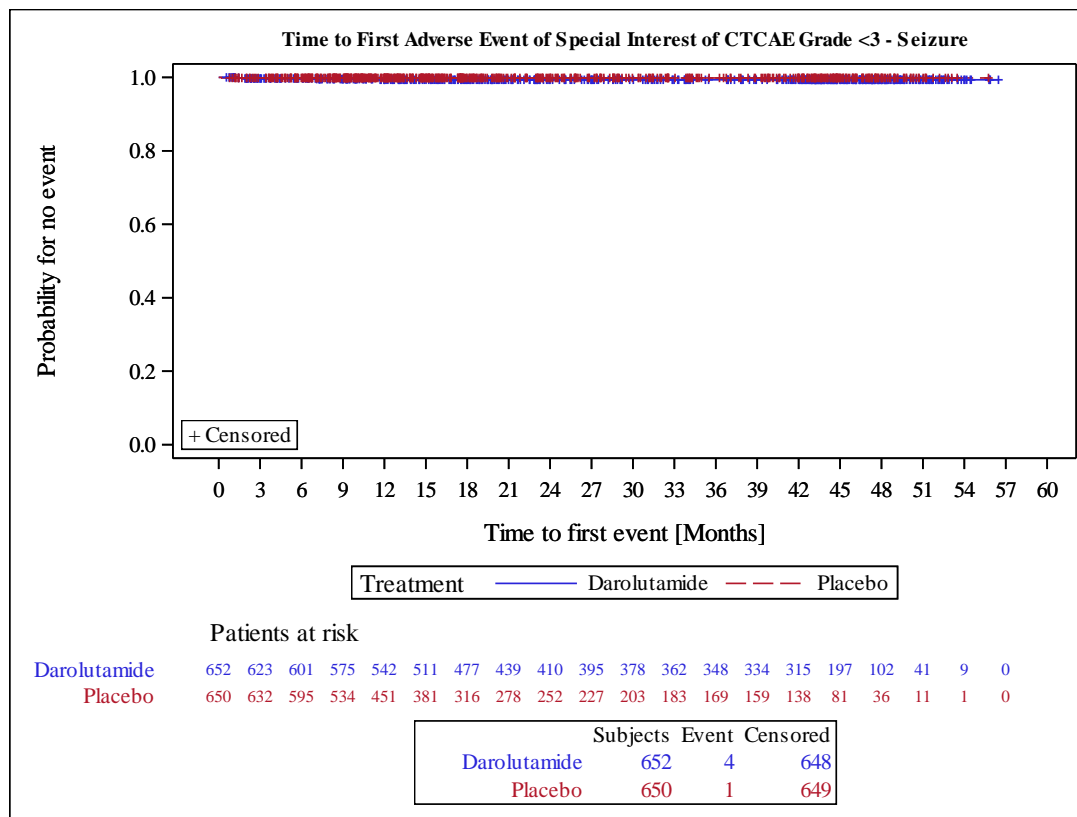
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	1/469 ( 0.2)	1/480 ( 0.2)			
No	3/183 ( 1.6)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.7.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Seizure  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.8

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	72 ( 11.0)	49 ( 7.5)
Number of censored patients, n (%)	580 ( 89.0)	601 ( 92.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.185	
95% CI	0.822, 1.709	
p-value	0.3610	
Odds Ratio	1.523	
95% CI	1.041, 2.228	
p-value	0.0303	
Relative Risk	1.465	
95% CI	1.036, 2.071	
p-value	0.0307	
Risk Difference	0.035	
95% CI	0.004, 0.067	
p-value	0.0291	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.1001
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	4/ 15 ( 26.7)	0.271	( 0.049, 1.489)	0.1078	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	61/518 ( 11.8)	36/518 ( 6.9)	1.375	( 0.908, 2.082)	0.1314	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	9/111 ( 8.1)	9/117 ( 7.7)	0.829	( 0.328, 2.098)	0.6925	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.0552
ALP < ULN	35/290 ( 12.1)	33/288 ( 11.5)	0.888	( 0.551, 1.432)	0.6276	
ALP >= ULN	37/362 ( 10.2)	16/362 ( 4.4)	1.806	( 0.999, 3.266)	0.0472	
Age (years)						0.4489
<65	31/243 ( 12.8)	23/232 ( 9.9)	0.974	( 0.565, 1.678)	0.9251	
65-74	29/303 ( 9.6)	21/305 ( 6.9)	1.174	( 0.667, 2.064)	0.5779	
>=75	12/106 ( 11.3)	5/113 ( 4.4)	2.117	( 0.739, 6.061)	0.1530	
Race						0.2455
White	40/345 ( 11.6)	32/331 ( 9.7)	0.925	( 0.579, 1.479)	0.7470	
Asian	19/232 ( 8.2)	10/243 ( 4.1)	1.679	( 0.777, 3.629)	0.1828	
Black or African American	7/ 26 ( 26.9)	6/ 28 ( 21.4)	0.755	( 0.247, 2.313)	0.6220	
Other or not reported	6/ 49 ( 12.2)	1/ 48 ( 2.1)	5.769	( 0.694, 47.980)	0.0664	
Geographical region						0.0190
North America	19/125 ( 15.2)	23/117 ( 19.7)	0.560	( 0.302, 1.036)	0.0615	
Asia Pacific	18/230 ( 7.8)	10/242 ( 4.1)	1.593	( 0.732, 3.468)	0.2366	
Rest of the World	35/297 ( 11.8)	16/291 ( 5.5)	1.729	( 0.954, 3.134)	0.0676	
PSA at Baseline						0.9798
PSA < median	37/316 ( 11.7)	27/333 ( 8.1)	1.164	( 0.707, 1.916)	0.5512	
PSA >= median	35/336 ( 10.4)	22/316 ( 7.0)	1.223	( 0.714, 2.094)	0.4619	
ECOG at Baseline						0.7768
0	50/466 ( 10.7)	34/461 ( 7.4)	1.218	( 0.786, 1.889)	0.3763	
1	22/186 ( 11.8)	15/187 ( 8.0)	1.092	( 0.562, 2.120)	0.7956	
Gleason score						0.5479
<8	17/122 ( 13.9)	9/118 ( 7.6)	1.580	( 0.703, 3.550)	0.2643	
>=8	52/506 ( 10.3)	36/512 ( 7.0)	1.153	( 0.751, 1.771)	0.5134	
Metastases at initial diagnosis						0.4925
Yes	60/559 ( 10.7)	39/562 ( 6.9)	1.222	( 0.814, 1.834)	0.3333	
No	9/ 86 ( 10.5)	8/ 82 ( 9.8)	0.938	( 0.361, 2.438)	0.8959	
High volume disease						0.0692
Yes	54/498 ( 10.8)	30/506 ( 5.9)	1.442	( 0.920, 2.262)	0.1085	
No	18/154 ( 11.7)	19/144 ( 13.2)	0.756	( 0.396, 1.445)	0.3961	
High risk disease						0.3370
Yes	46/453 ( 10.2)	27/457 ( 5.9)	1.312	( 0.812, 2.120)	0.2652	
No	26/199 ( 13.1)	22/193 ( 11.4)	0.999	( 0.565, 1.767)	0.9985	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.8.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6132
Yes	56/469 ( 11.9)	37/480 ( 7.7)	1.264	( 0.832, 1.921)	0.2708	
No	16/183 ( 8.7)	12/170 ( 7.1)	0.980	( 0.461, 2.080)	0.9573	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

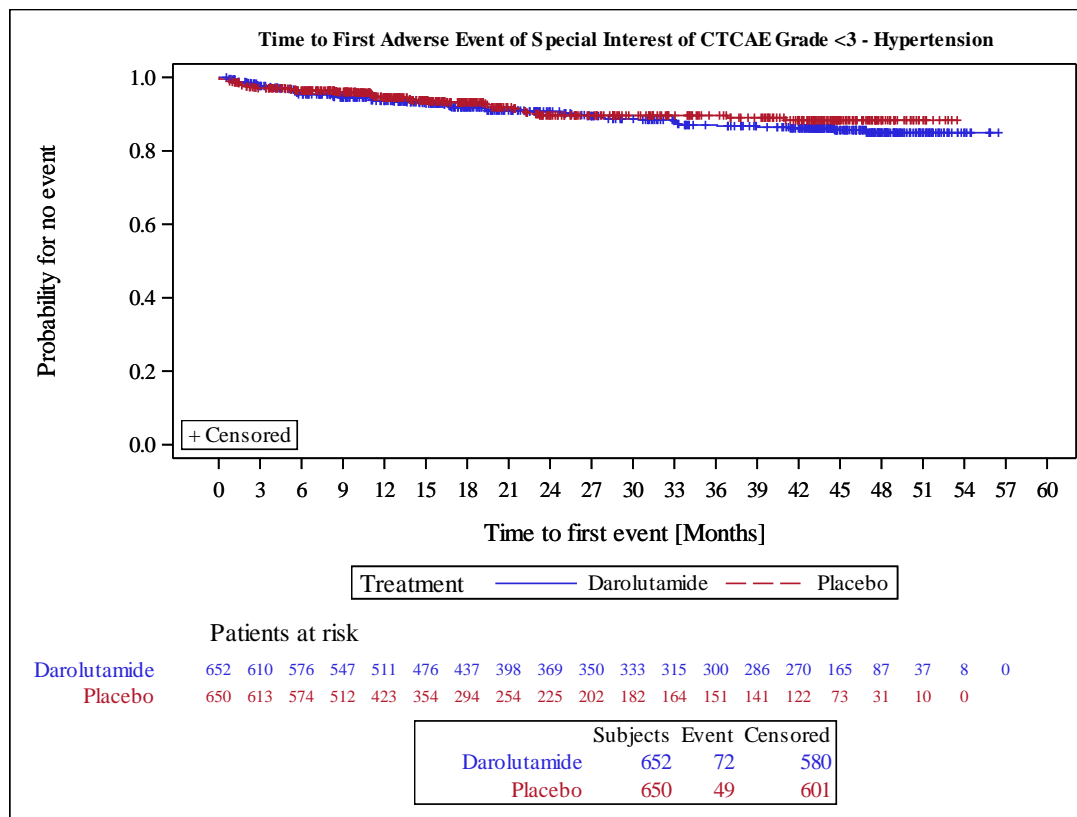
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

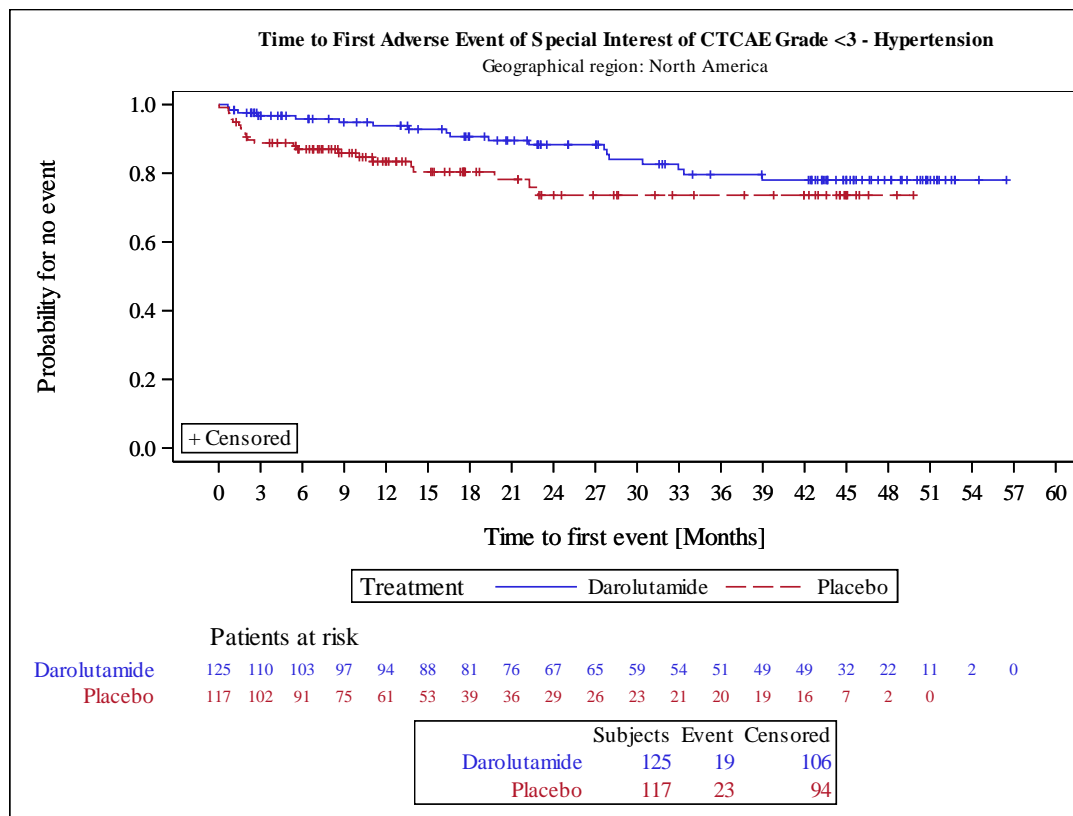


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

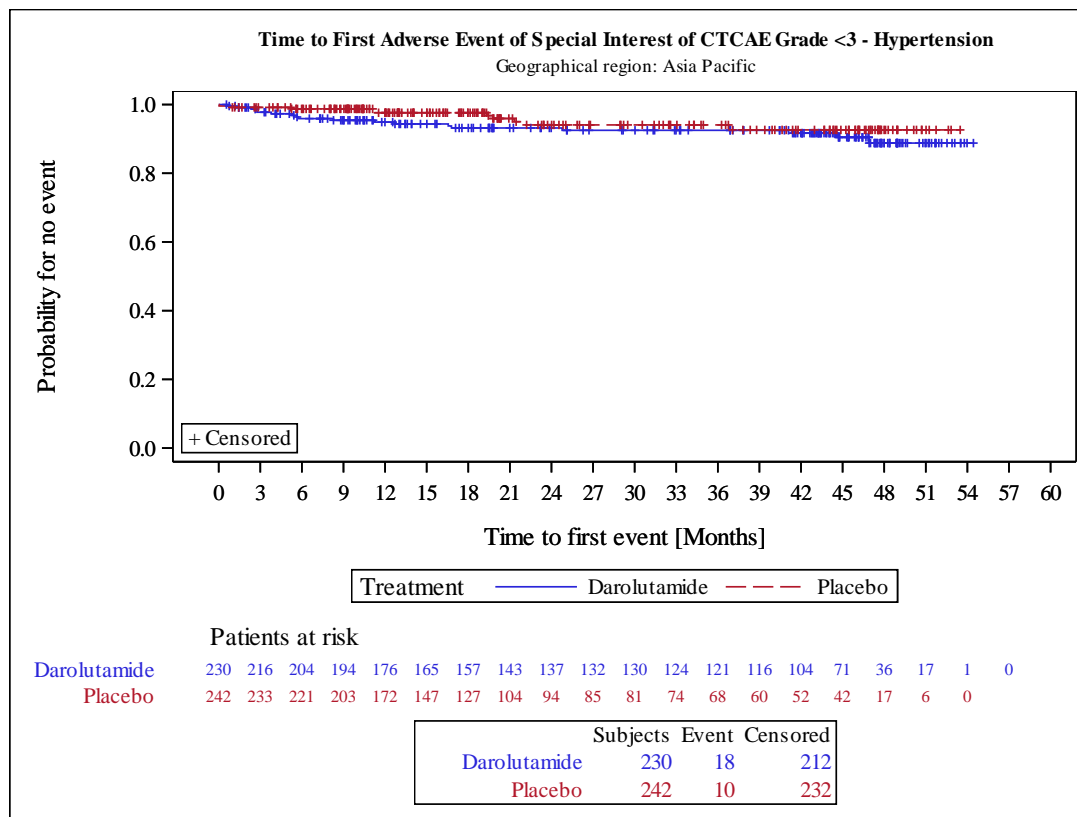


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final

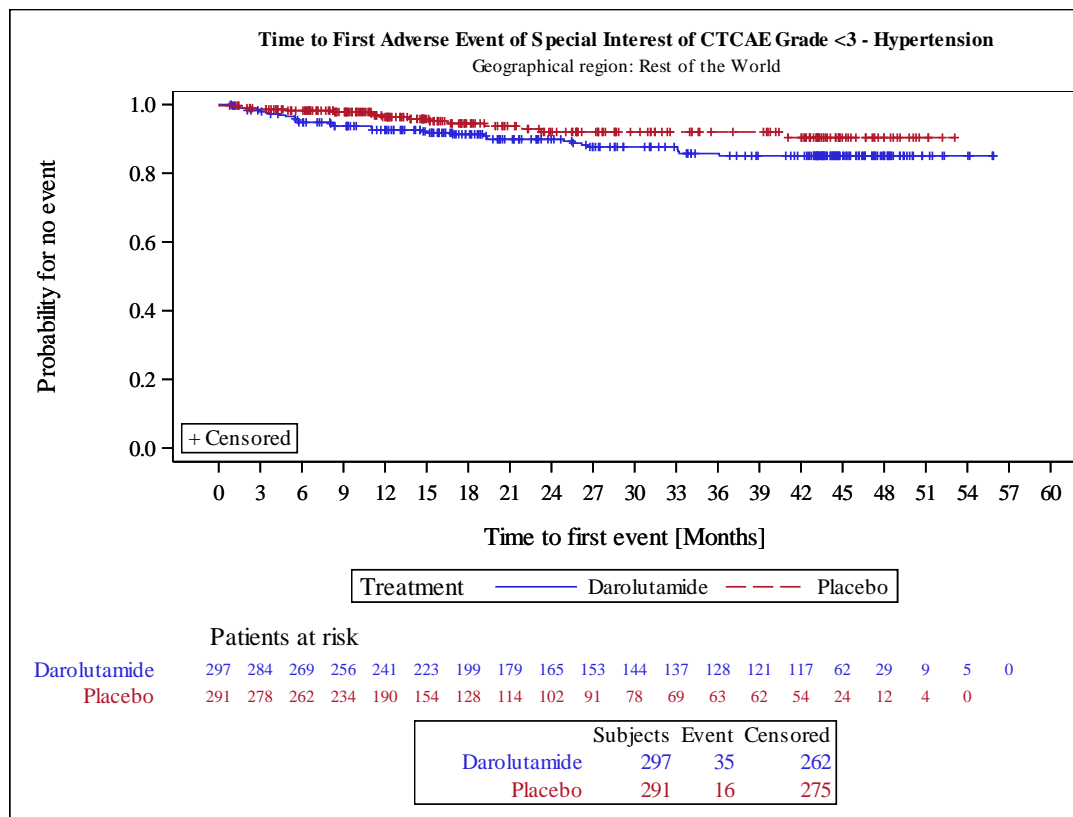


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.8.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Hypertension  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.9  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	137 ( 21.0)	140 ( 21.5)
Number of censored patients, n (%)	515 ( 79.0)	510 ( 78.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (26.1, NE)	NE (16.0, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.902	
95% CI	0.712, 1.142	
p-value	0.3900	
Odds Ratio	0.969	
95% CI	0.743, 1.264	
p-value	0.8166	
Relative Risk	0.976	
95% CI	0.792, 1.202	
p-value	0.8166	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.050, 0.039	
p-value	0.8166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.3187
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	7/ 23 ( 30.4)	5/ 15 ( 33.3)	0.811	( 0.257, 2.560)	0.7192	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	109/518 ( 21.0)	105/518 ( 20.3)	0.988	( 0.755, 1.293)	0.9313	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	21/111 ( 18.9)	30/117 ( 25.6)	0.593	( 0.339, 1.040)	0.0646	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9530
ALP < ULN	74/290 ( 25.5)	75/288 ( 26.0)	0.905	( 0.656, 1.248)	0.5415	
ALP >= ULN	63/362 ( 17.4)	65/362 ( 18.0)	0.904	( 0.639, 1.280)	0.5705	
Age (years)						0.2198
<65	49/243 ( 20.2)	59/232 ( 25.4)	0.707	( 0.483, 1.034)	0.0715	
65-74	68/303 ( 22.4)	59/305 ( 19.3)	1.104	( 0.778, 1.566)	0.5777	
>=75	20/106 ( 18.9)	22/113 ( 19.5)	0.900	( 0.490, 1.650)	0.7316	
Race						0.2650
White	84/345 ( 24.3)	82/331 ( 24.8)	0.875	( 0.644, 1.188)	0.3915	
Asian	24/232 ( 10.3)	25/243 ( 10.3)	0.979	( 0.559, 1.715)	0.9400	
Black or African American	8/ 26 ( 30.8)	15/ 28 ( 53.6)	0.437	( 0.184, 1.041)	0.0527	
Other or not reported	21/ 49 ( 42.9)	18/ 48 ( 37.5)	1.134	( 0.603, 2.130)	0.6950	
Geographical region						0.4853
North America	45/125 ( 36.0)	50/117 ( 42.7)	0.703	( 0.469, 1.055)	0.0855	
Asia Pacific	24/230 ( 10.4)	24/242 ( 9.9)	1.035	( 0.587, 1.823)	0.9062	
Rest of the World	68/297 ( 22.9)	66/291 ( 22.7)	0.902	( 0.642, 1.267)	0.5516	
PSA at Baseline						0.1592
PSA < median	70/316 ( 22.2)	85/333 ( 25.5)	0.774	( 0.563, 1.063)	0.1107	
PSA >= median	67/336 ( 19.9)	54/316 ( 17.1)	1.126	( 0.787, 1.613)	0.5134	
ECOG at Baseline						0.2490
0	100/466 ( 21.5)	94/461 ( 20.4)	1.002	( 0.756, 1.329)	0.9891	
1	37/186 ( 19.9)	44/187 ( 23.5)	0.719	( 0.463, 1.116)	0.1392	
Gleason score						0.6542
<8	32/122 ( 26.2)	28/118 ( 23.7)	1.025	( 0.617, 1.704)	0.9228	
>=8	99/506 ( 19.6)	105/512 ( 20.5)	0.890	( 0.676, 1.173)	0.4070	
Metastases at initial diagnosis						0.6626
Yes	115/559 ( 20.6)	117/562 ( 20.8)	0.917	( 0.708, 1.187)	0.5097	
No	20/ 86 ( 23.3)	21/ 82 ( 25.6)	0.807	( 0.437, 1.492)	0.4919	
High volume disease						0.4341
Yes	98/498 ( 19.7)	107/506 ( 21.1)	0.851	( 0.646, 1.120)	0.2479	
No	39/154 ( 25.3)	33/144 ( 22.9)	1.057	( 0.664, 1.681)	0.8151	
High risk disease						0.3489
Yes	85/453 ( 18.8)	95/457 ( 20.8)	0.830	( 0.619, 1.113)	0.2119	
No	52/199 ( 26.1)	45/193 ( 23.3)	1.052	( 0.705, 1.569)	0.8035	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.9.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.3666
Yes	94/469 ( 20.0)	93/480 ( 19.4)	0.961	( 0.721, 1.282)	0.7874	
No	43/183 ( 23.5)	47/170 ( 27.6)	0.770	( 0.509, 1.165)	0.2138	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

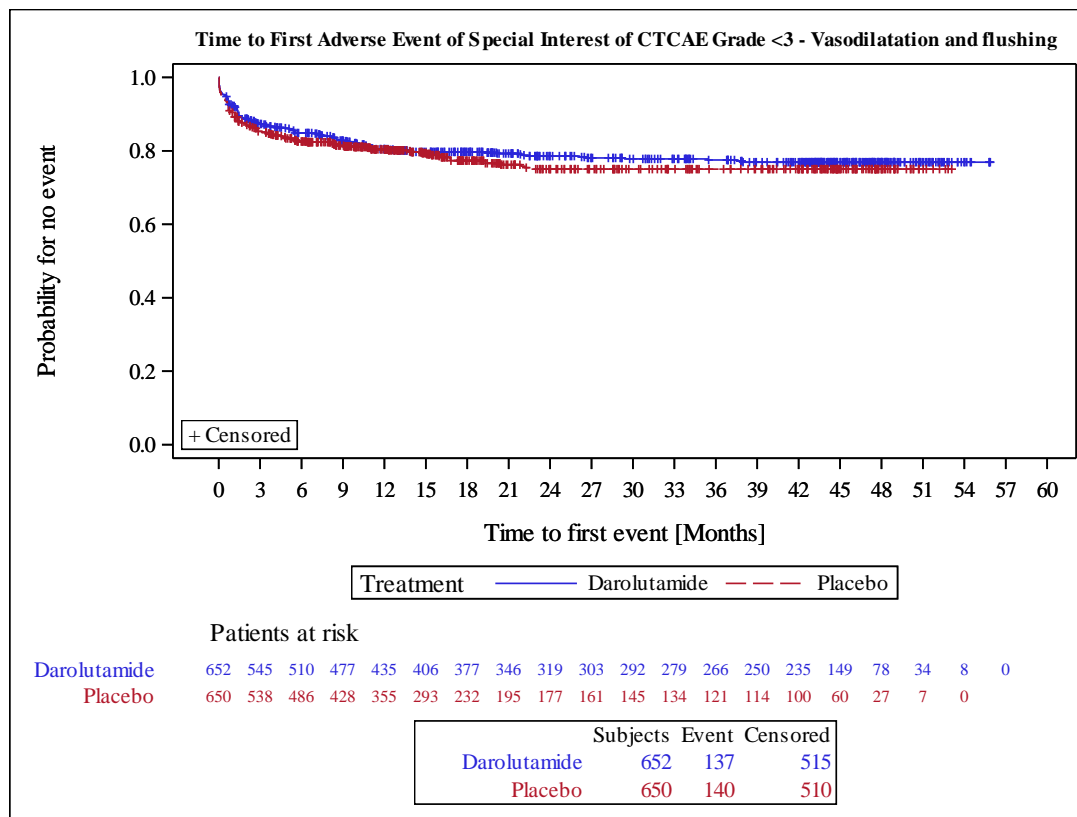
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.9.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Vasodilatation and flushing  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.10  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	26 ( 4.0)	15 ( 2.3)
Number of censored patients, n (%)	626 ( 96.0)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.291	
95% CI	0.680, 2.452	
p-value	0.4343	
Odds Ratio	1.758	
95% CI	0.922, 3.351	
p-value	0.0864	
Relative Risk	1.728	
95% CI	0.924, 3.232	
p-value	0.0869	
Risk Difference	0.017	
95% CI	-0.002, 0.036	
p-value	0.0822	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.14.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>						
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	0.2845
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	19/518 ( 3.7)	14/518 ( 2.7)	0.978	( 0.486, 1.968)	0.9496	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	1/117 ( 0.9)	6.064	( 0.744, 49.418)	0.0551	
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>						
ALP < ULN	12/290 ( 4.1)	10/288 ( 3.5)	1.015	( 0.437, 2.357)	0.9716	0.2623
ALP >= ULN	14/362 ( 3.9)	5/362 ( 1.4)	1.785	( 0.632, 5.038)	0.2673	
<b>Age (years)</b>						
<65	12/243 ( 4.9)	3/232 ( 1.3)	2.943	( 0.826, 10.490)	0.0811	0.2238
65-74	6/303 ( 2.0)	7/305 ( 2.3)	0.665	( 0.221, 1.997)	0.4641	
>=75	8/106 ( 7.5)	5/113 ( 4.4)	1.115	( 0.356, 3.497)	0.8513	
<b>Race</b>						
White	17/345 ( 4.9)	9/331 ( 2.7)	1.286	( 0.568, 2.909)	0.5453	0.8848
Asian	4/232 ( 1.7)	2/243 ( 0.8)	1.573	( 0.284, 8.719)	0.6009	
Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	4/ 49 ( 8.2)	4/ 48 ( 8.3)	0.889	( 0.222, 3.559)	0.8686	
<b>Geographical region</b>						
North America	11/125 ( 8.8)	8/117 ( 6.8)	0.915	( 0.361, 2.319)	0.8519	0.6827
Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	2/242 ( 0.8)	1.608	( 0.291, 8.895)	0.5826	
Rest of the World	11/297 ( 3.7)	5/291 ( 1.7)	1.556	( 0.537, 4.513)	0.4119	
<b>PSA at Baseline</b>						
PSA < median	20/316 ( 6.3)	13/333 ( 3.9)	1.204	( 0.595, 2.434)	0.6056	0.5714
PSA >= median	6/336 ( 1.8)	2/316 ( 0.6)	2.370	( 0.474, 11.855)	0.2791	
<b>ECOG at Baseline</b>						
0	21/466 ( 4.5)	7/461 ( 1.5)	2.223	( 0.938, 5.267)	0.0627	0.0182
1	5/186 ( 2.7)	8/187 ( 4.3)	0.456	( 0.148, 1.411)	0.1631	
<b>Gleason score</b>						
<8	6/122 ( 4.9)	3/118 ( 2.5)	1.483	( 0.367, 5.990)	0.5775	0.8073
>=8	20/506 ( 4.0)	12/512 ( 2.3)	1.257	( 0.610, 2.590)	0.5350	
<b>Metastases at initial diagnosis</b>						
Yes	20/559 ( 3.6)	12/562 ( 2.1)	1.263	( 0.614, 2.602)	0.5248	0.8285
No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.474	( 0.365, 5.950)	0.5834	
<b>High volume disease</b>						
Yes	20/498 ( 4.0)	11/506 ( 2.2)	1.365	( 0.648, 2.876)	0.4116	0.7791
No	6/154 ( 3.9)	4/144 ( 2.8)	1.099	( 0.308, 3.913)	0.8845	
<b>High risk disease</b>						
Yes	20/453 ( 4.4)	10/457 ( 2.2)	1.495	( 0.695, 3.217)	0.3009	0.4764
No	6/199 ( 3.0)	5/193 ( 2.6)	0.867	( 0.261, 2.878)	0.8158	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.10.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.6783
Yes	12/469 ( 2.6)	6/480 ( 1.3)	1.371	( 0.506, 3.711)	0.5334	
No	14/183 ( 7.7)	9/170 ( 5.3)	1.195	( 0.516, 2.768)	0.6777	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

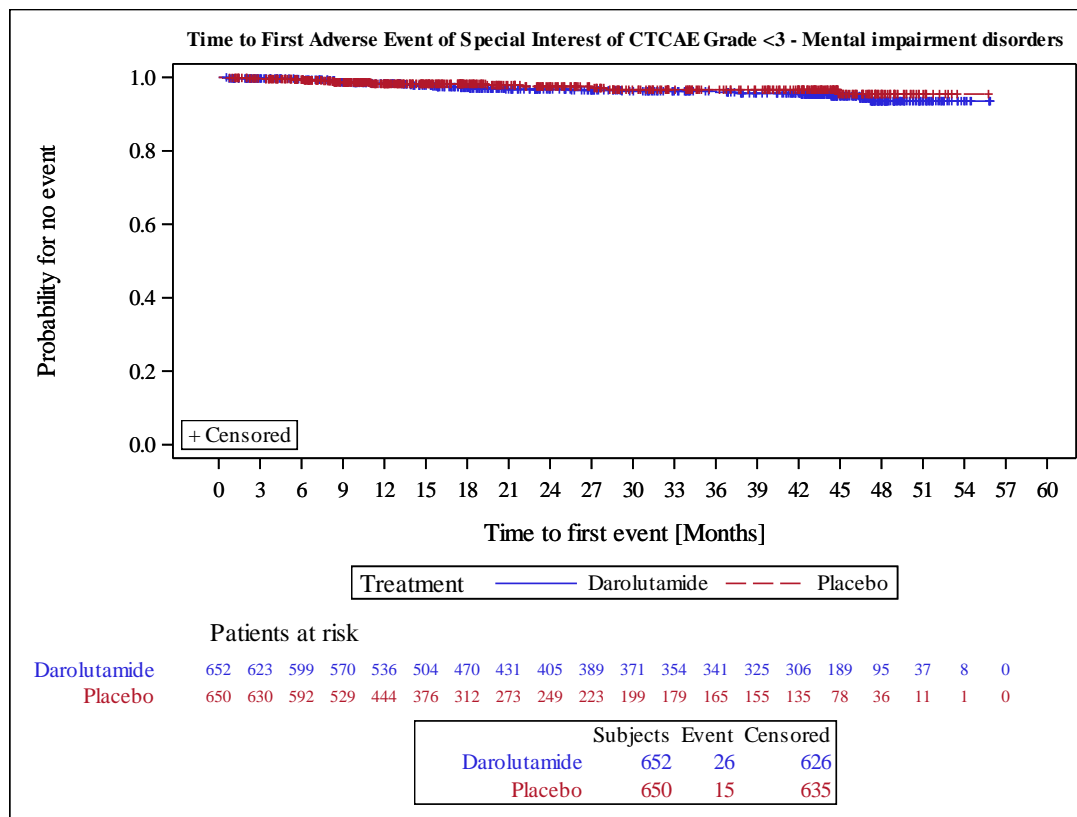
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

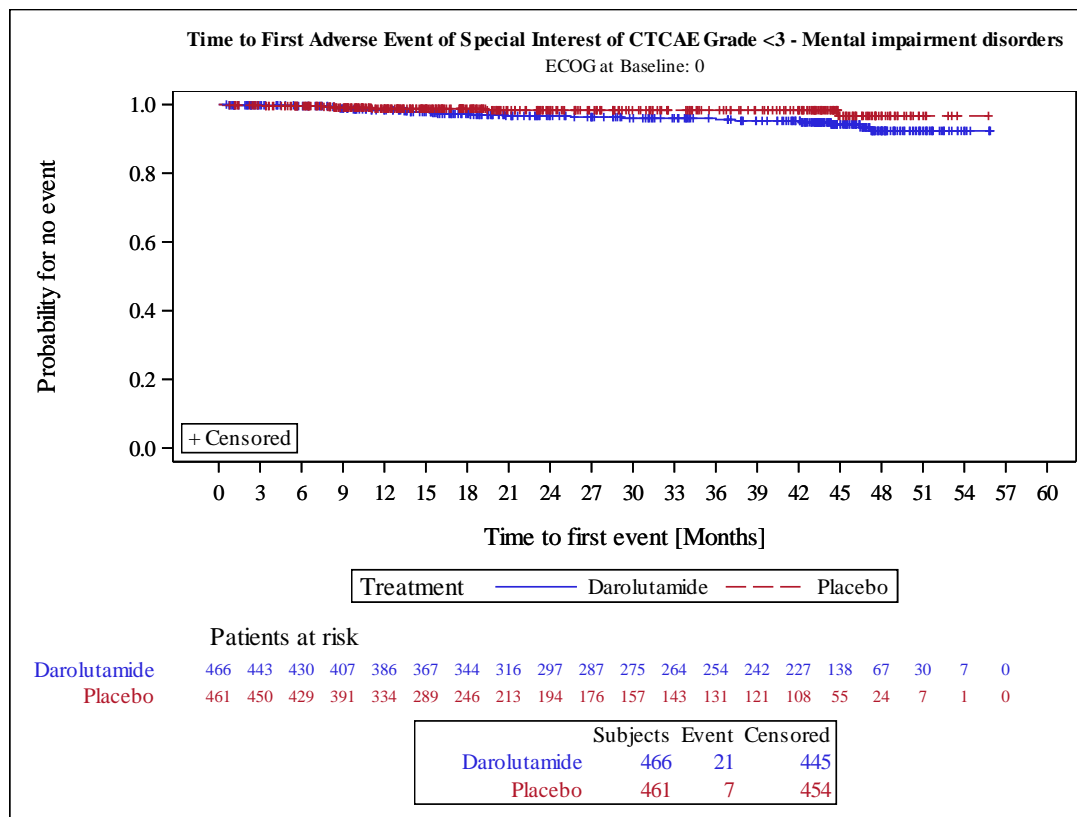


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final

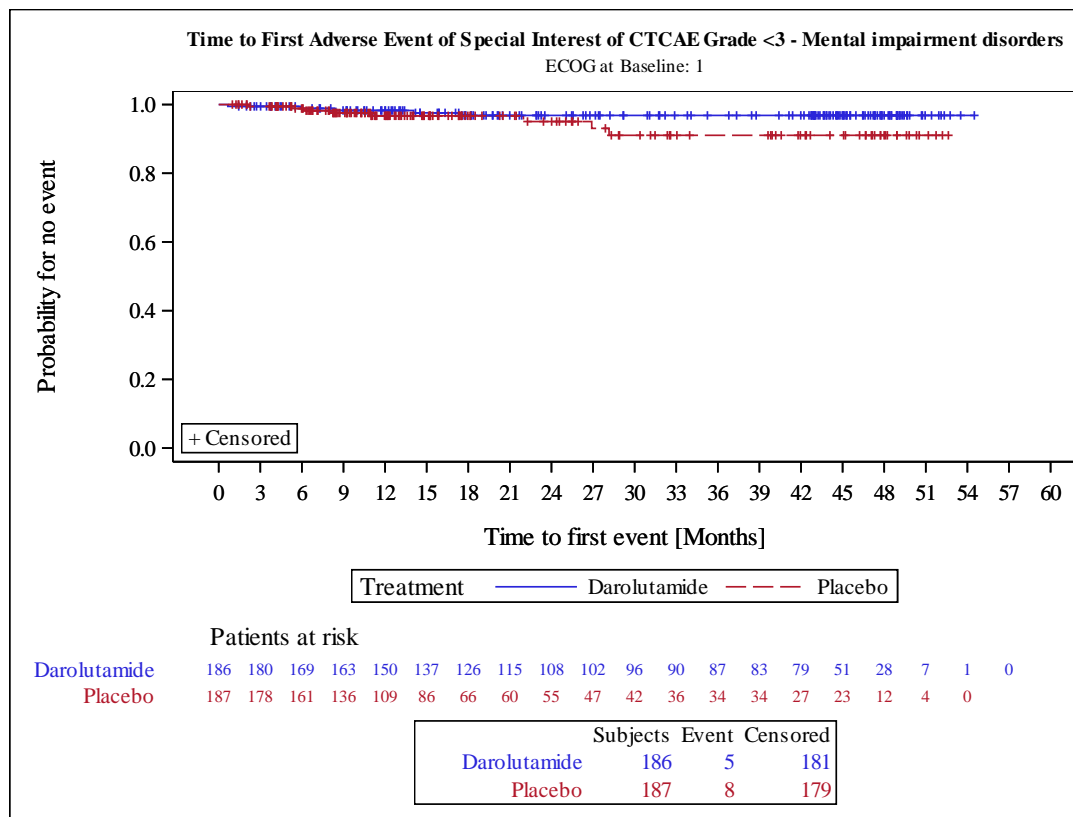


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.10.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Mental impairment disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.11  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	23 ( 3.5)	26 ( 4.0)
Number of censored patients, n (%)	629 ( 96.5)	624 ( 96.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.762	
95% CI	0.433, 1.341	
p-value	0.3440	
Odds Ratio	0.878	
95% CI	0.495, 1.555	
p-value	0.6545	
Relative Risk	0.882	
95% CI	0.509, 1.529	
p-value	0.6545	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.025, 0.016	
p-value	0.6543	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.2.14.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis

(safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis		p-Value	Interaction p-Value
				(95% CI)			
Extent of Disease (eCRF)							0.9585
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	19/518 ( 3.7)	23/518 ( 4.4)	0.696	( 0.377, 1.285)	0.2445		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	3/117 ( 2.6)	1.026	( 0.207, 5.086)	0.9746		
ALP Stratification Factor (eCRF)							0.5544
ALP < ULN	14/290 ( 4.8)	18/288 ( 6.3)	0.669	( 0.331, 1.352)	0.2602		
ALP >= ULN	9/362 ( 2.5)	8/362 ( 2.2)	0.996	( 0.382, 2.594)	0.9935		
Age (years)							0.9399
<65	12/243 ( 4.9)	13/232 ( 5.6)	0.723	( 0.327, 1.595)	0.4197		
65-74	9/303 ( 3.0)	13/305 ( 4.3)	0.653	( 0.279, 1.531)	0.3235		
>=75	2/106 ( 1.9)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		
Race							0.7758
White	17/345 ( 4.9)	21/331 ( 6.3)	0.656	( 0.344, 1.249)	0.1958		
Asian	1/232 ( 0.4)	2/243 ( 0.8)	0.499	( 0.045, 5.505)	0.5626		
Black or African American	3/ 26 (11.5)	2/ 28 ( 7.1)	0.903	( 0.125, 6.506)	0.9195		
Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	1/ 48 ( 2.1)	1.998	( 0.181, 22.043)	0.5642		
Geographical region							0.7794
North America	14/125 (11.2)	13/117 (11.1)	0.864	( 0.403, 1.852)	0.7060		
Asia Pacific	1/230 ( 0.4)	2/242 ( 0.8)	0.502	( 0.046, 5.543)	0.5666		
Rest of the World	8/297 ( 2.7)	11/291 ( 3.8)	0.577	( 0.229, 1.452)	0.2374		
PSA at Baseline							0.6341
PSA < median	15/316 ( 4.7)	16/333 ( 4.8)	0.832	( 0.409, 1.695)	0.6134		
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	10/316 ( 3.2)	0.692	( 0.273, 1.758)	0.4366		
ECOG at Baseline							0.4586
0	15/466 ( 3.2)	14/461 ( 3.0)	0.906	( 0.434, 1.890)	0.7930		
1	8/186 ( 4.3)	11/187 ( 5.9)	0.621	( 0.248, 1.553)	0.3034		
Gleason score							0.1078
<8	9/122 ( 7.4)	4/118 ( 3.4)	1.951	( 0.598, 6.365)	0.2590		
>=8	14/506 ( 2.8)	19/512 ( 3.7)	0.648	( 0.323, 1.299)	0.2175		
Metastases at initial diagnosis							0.0524
Yes	14/559 ( 2.5)	23/562 ( 4.1)	0.526	( 0.269, 1.027)	0.0558		
No	8/ 86 ( 9.3)	3/ 82 ( 3.7)	2.290	( 0.604, 8.677)	0.2100		
High volume disease							0.4169
Yes	18/498 ( 3.6)	18/506 ( 3.6)	0.895	( 0.464, 1.728)	0.7415		
No	5/154 ( 3.2)	8/144 ( 5.6)	0.490	( 0.159, 1.513)	0.2059		
High risk disease							0.6917
Yes	11/453 ( 2.4)	14/457 ( 3.1)	0.723	( 0.327, 1.597)	0.4202		
No	12/199 ( 6.0)	12/193 ( 6.2)	0.816	( 0.364, 1.831)	0.6208		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.11.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

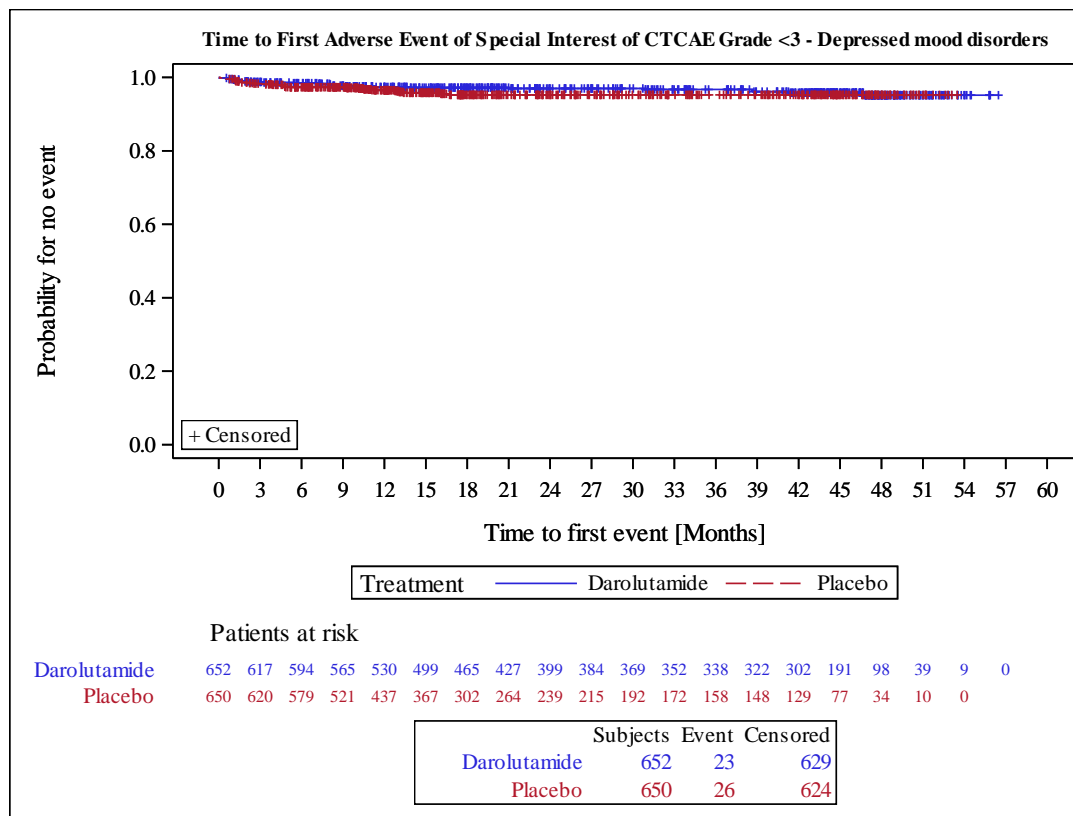
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.1386
Yes	15/469 ( 3.2)	12/480 ( 2.5)	1.071	( 0.497, 2.310)	0.8598	
No	8/183 ( 4.4)	14/170 ( 8.2)	0.473	( 0.198, 1.129)	0.0844	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.11.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Depressed mood disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.12

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	21 ( 3.2)	10 ( 1.5)
Number of censored patients, n (%)	631 ( 96.8)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.666	
95% CI	0.781, 3.556	
p-value	0.1820	
Odds Ratio	2.130	
95% CI	0.995, 4.559	
p-value	0.0515	
Relative Risk	2.094	
95% CI	0.994, 4.411	
p-value	0.0520	
Risk Difference	0.017	
95% CI	0.000, 0.033	
p-value	0.0460	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
Extent of Disease (eCRF)						0.8447
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	20/518 ( 3.9)	8/518 ( 1.5)	1.991	( 0.873, 4.545)	0.0952	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.822	( 0.051, 13.365)	0.8900	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1189
ALP < ULN	10/290 ( 3.4)	8/288 ( 2.8)	0.994	( 0.389, 2.542)	0.9899	
ALP >= ULN	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.390	( 0.968, 19.911)	0.0363	
Age (years)						0.5204
<65	9/243 ( 3.7)	7/232 ( 3.0)	0.961	( 0.356, 2.595)	0.9381	
65-74	9/303 ( 3.0)	3/305 ( 1.0)	2.410	( 0.649, 8.951)	0.1752	
>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
Race						0.9973
White	16/345 ( 4.6)	6/331 ( 1.8)	2.094	( 0.816, 5.375)	0.1162	
Asian	2/232 ( 0.9)	1/243 ( 0.4)	1.291	( 0.114, 14.625)	0.8363	
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	2/ 28 ( 7.1)	NE	( NE, NE)	NE	
Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	1/ 48 ( 2.1)	2.498	( 0.260, 24.025)	0.4117	
Geographical region						0.8640
North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	2.684	( 0.295, 24.424)	0.3625	
Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	1/242 ( 0.4)	1.327	( 0.117, 14.997)	0.8187	
Rest of the World	15/297 ( 5.1)	8/291 ( 2.7)	1.508	( 0.637, 3.567)	0.3468	
PSA at Baseline						0.4036
PSA < median	13/316 ( 4.1)	5/333 ( 1.5)	2.296	( 0.815, 6.463)	0.1056	
PSA >= median	8/336 ( 2.4)	5/316 ( 1.6)	1.118	( 0.362, 3.455)	0.8466	
ECCO at Baseline						0.9399
0	14/466 ( 3.0)	7/461 ( 1.5)	1.673	( 0.671, 4.172)	0.2645	
1	7/186 ( 3.8)	3/187 ( 1.6)	1.529	( 0.391, 5.974)	0.5384	
Gleason score						0.8422
<8	7/122 ( 5.7)	3/118 ( 2.5)	1.890	( 0.488, 7.316)	0.3485	
>=8	12/506 ( 2.4)	6/512 ( 1.2)	1.521	( 0.565, 4.095)	0.4032	
Metastases at initial diagnosis						0.9871
Yes	19/559 ( 3.4)	10/562 ( 1.8)	1.521	( 0.703, 3.290)	0.2834	
No	2/ 86 ( 2.3)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease						0.9372
Yes	15/498 ( 3.0)	7/506 ( 1.4)	1.657	( 0.670, 4.099)	0.2696	
No	6/154 ( 3.9)	3/144 ( 2.1)	1.656	( 0.413, 6.639)	0.4716	
High risk disease						0.8598
Yes	10/453 ( 2.2)	5/457 ( 1.1)	1.494	( 0.504, 4.431)	0.4663	
No	11/199 ( 5.5)	5/193 ( 2.6)	1.844	( 0.640, 5.317)	0.2497	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.12.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

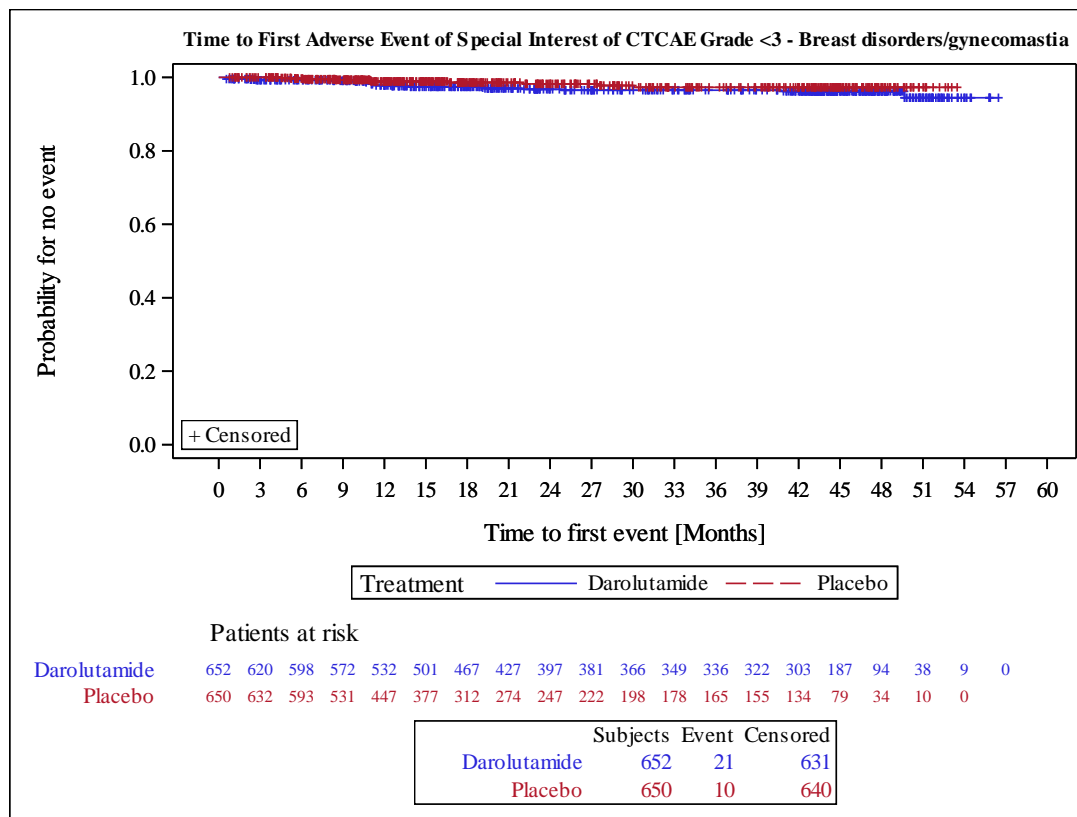
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						
Yes	13/469 ( 2.8)	10/480 ( 2.1)	1.038	( 0.451, 2.390)	0.9293	0.9874
No	8/183 ( 4.4)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.12.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Breast disorders/gynecomastia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.13

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Cardiac disorders

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	60 ( 9.2)	65 ( 10.0)
Number of censored patients, n (%)	592 ( 90.8)	585 ( 90.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.754	
95% CI	0.529, 1.075	
p-value	0.1171	
Odds Ratio	0.912	
95% CI	0.631, 1.319	
p-value	0.6253	
Relative Risk	0.920	
95% CI	0.659, 1.285	
p-value	0.6254	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.040, 0.024	
p-value	0.6252	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population  
Table 3.2.14.13.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	Unstratified Analysis (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Extent of Disease (eCRF)						0.3139
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	1/ 15 ( 6.7)	2.482	( 0.277, 22.226)	0.4005	
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	49/518 ( 9.5)	51/518 ( 9.8)	0.777	( 0.523, 1.155)	0.2116	
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	13/117 ( 11.1)	0.472	( 0.187, 1.187)	0.1024	
ALP Stratification Factor (eCRF)						0.2272
ALP < ULN	33/290 ( 11.4)	30/288 ( 10.4)	0.955	( 0.581, 1.569)	0.8551	
ALP >= ULN	27/362 ( 7.5)	35/362 ( 9.7)	0.581	( 0.349, 0.968)	0.0350	
Age (years)						0.4864
<65	16/243 ( 6.6)	20/232 ( 8.6)	0.603	( 0.311, 1.171)	0.1310	
65-74	35/303 ( 11.6)	32/305 ( 10.5)	0.911	( 0.562, 1.477)	0.7066	
>=75	9/106 ( 8.5)	13/113 ( 11.5)	0.648	( 0.275, 1.528)	0.3183	
Race						0.3904
White	29/345 ( 8.4)	39/331 ( 11.8)	0.589	( 0.363, 0.956)	0.0303	
Asian	21/232 ( 9.1)	19/243 ( 7.8)	0.977	( 0.523, 1.825)	0.9430	
Black or African American	3/ 26 ( 11.5)	3/ 28 ( 10.7)	0.533	( 0.101, 2.807)	0.4514	
Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	4/ 48 ( 8.3)	1.341	( 0.384, 4.687)	0.6442	
Geographical region						0.5558
North America	12/125 ( 9.6)	15/117 ( 12.8)	0.616	( 0.285, 1.330)	0.2129	
Asia Pacific	21/230 ( 9.1)	19/242 ( 7.9)	0.991	( 0.531, 1.849)	0.9766	
Rest of the World	27/297 ( 9.1)	31/291 ( 10.7)	0.679	( 0.403, 1.143)	0.1425	
PSA at Baseline						0.5394
PSA < median	33/316 ( 10.4)	35/333 ( 10.5)	0.848	( 0.525, 1.368)	0.4987	
PSA >= median	27/336 ( 8.0)	30/316 ( 9.5)	0.665	( 0.393, 1.127)	0.1270	
ECCG at Baseline						0.7693
0	44/466 ( 9.4)	47/461 ( 10.2)	0.766	( 0.506, 1.159)	0.2057	
1	16/186 ( 8.6)	18/187 ( 9.6)	0.713	( 0.362, 1.408)	0.3281	
Gleason score						0.5255
<8	17/122 ( 13.9)	14/118 ( 11.9)	0.979	( 0.481, 1.993)	0.9530	
>=8	43/506 ( 8.5)	48/512 ( 9.4)	0.744	( 0.491, 1.126)	0.1605	
Metastases at initial diagnosis						0.5415
Yes	52/559 ( 9.3)	53/562 ( 9.4)	0.816	( 0.555, 1.200)	0.3008	
No	8/ 86 ( 9.3)	10/ 82 ( 12.2)	0.596	( 0.234, 1.521)	0.2740	
High volume disease						0.9070
Yes	47/498 ( 9.4)	51/506 ( 10.1)	0.755	( 0.506, 1.126)	0.1670	
No	13/154 ( 8.4)	14/144 ( 9.7)	0.746	( 0.349, 1.594)	0.4482	
High risk disease						0.6394
Yes	37/453 ( 8.2)	38/457 ( 8.3)	0.801	( 0.507, 1.265)	0.3392	
No	23/199 ( 11.6)	27/193 ( 14.0)	0.687	( 0.392, 1.201)	0.1851	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.2.14.13.1  
 Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

Final

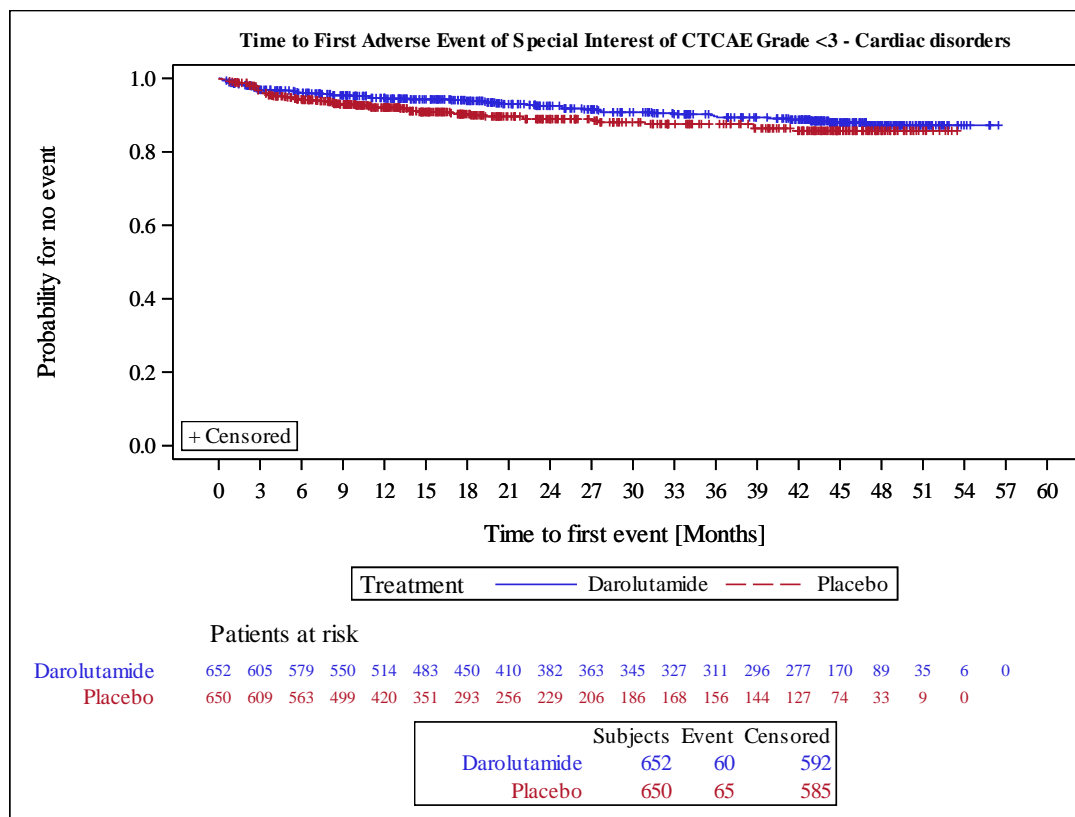
Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Concomitant statin use					
Yes	40/469 ( 8.5)	41/480 ( 8.5)	0.793	( 0.511, 1.231)	0.3009
No	20/183 ( 10.9)	24/170 ( 14.1)	0.677	( 0.373, 1.231)	0.1983

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.13.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cardiac disorders  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.14

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia

(safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	8 ( 1.2)	5 ( 0.8)
Number of censored patients, n (%)	644 ( 98.8)	645 ( 99.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.234	
95% CI	0.400, 3.813	
p-value	0.7139	
Odds Ratio	1.602	
95% CI	0.521, 4.925	
p-value	0.4104	
Relative Risk	1.595	
95% CI	0.525, 4.850	
p-value	0.4105	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.006, 0.015	
p-value	0.4059	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis		Interaction p-Value
			Hazard Ratio	(95% CI)	
Extent of Disease (eCRF)					
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)			
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	3/518 ( 0.6)			
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	1/117 ( 0.9)			
ALP Stratification Factor (eCRF)					
ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	2/288 ( 0.7)			
ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	3/362 ( 0.8)			
Age (years)					
<65	0/243 ( 0.0)	3/232 ( 1.3)			
65-74	8/303 ( 2.6)	1/305 ( 0.3)			
>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)			
Race					
White	1/345 ( 0.3)	3/331 ( 0.9)			
Asian	6/232 ( 2.6)	2/243 ( 0.8)			
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)			
Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	0/ 48 ( 0.0)			
Geographical region					
North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)			
Asia Pacific	6/230 ( 2.6)	2/242 ( 0.8)			
Rest of the World	1/297 ( 0.3)	2/291 ( 0.7)			
PSA at Baseline					
PSA < median	3/316 ( 0.9)	1/333 ( 0.3)			
PSA >= median	5/336 ( 1.5)	4/316 ( 1.3)			
ECOG at Baseline					
0	6/466 ( 1.3)	4/461 ( 0.9)	1.163	( 0.324, 4.178)	0.8169
1	2/186 ( 1.1)	1/187 ( 0.5)	1.513	( 0.134, 17.127)	0.7364
Gleason score					
<8	1/122 ( 0.8)	2/118 ( 1.7)			
>=8	6/506 ( 1.2)	3/512 ( 0.6)			
Metastases at initial diagnosis					
Yes	6/559 ( 1.1)	5/562 ( 0.9)	0.877	( 0.264, 2.913)	0.8300
No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE
High volume disease					
Yes	7/498 ( 1.4)	3/506 ( 0.6)	1.930	( 0.493, 7.558)	0.3365
No	1/154 ( 0.6)	2/144 ( 1.4)	0.330	( 0.030, 3.652)	0.3422
High risk disease					
Yes	7/453 ( 1.5)	3/457 ( 0.7)	1.828	( 0.466, 7.168)	0.3800
No	1/199 ( 0.5)	2/193 ( 1.0)	0.370	( 0.033, 4.111)	0.3997

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.14.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

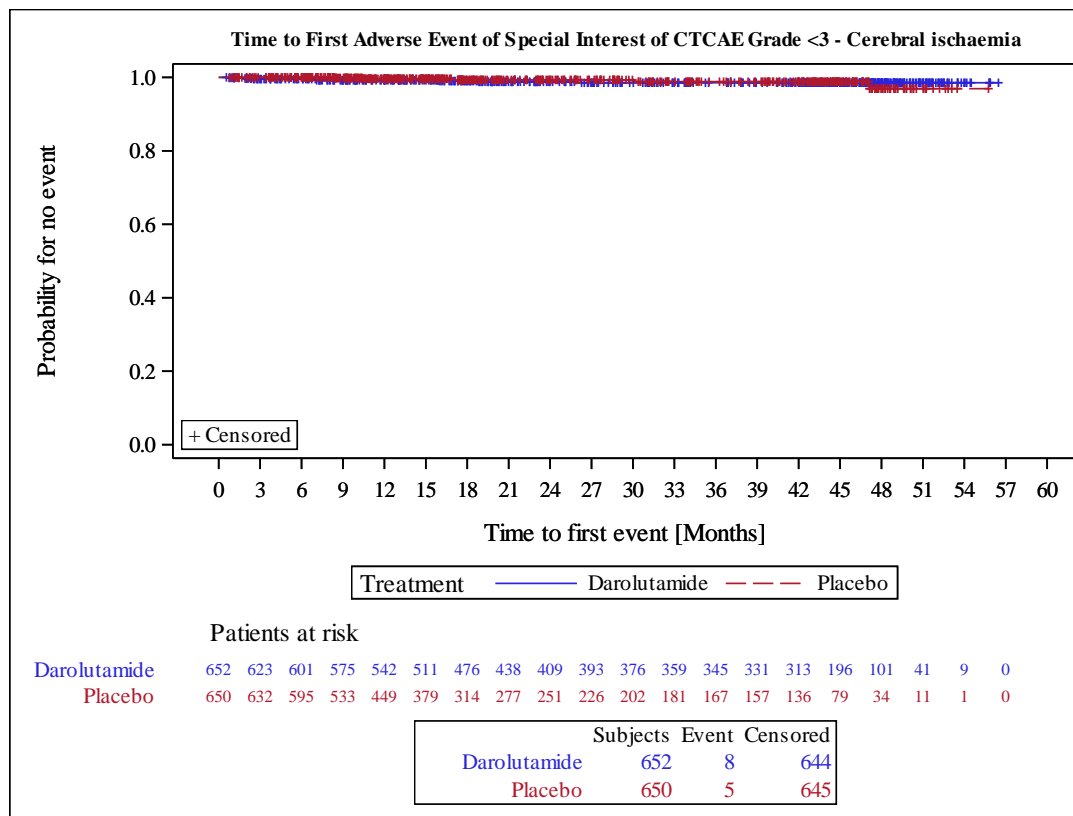
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis			Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	p-Value
Concomitant statin use						0.2923
Yes	1/469 ( 0.2)	2/480 ( 0.4)	0.431	( 0.039, 4.782)	0.4805	
No	7/183 ( 3.8)	3/170 ( 1.8)	1.708	( 0.438, 6.666)	0.4356	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.14.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral ischaemia  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.2.14.15

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade &lt;3 - Cerebral and intracranial hemorrhage (safety analysis set)

	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
Number of patients with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 0.2)
Number of censored patients, n (%)	652 (100.0)	649 ( 99.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	NE	
95% CI	NE, NE	
p-value	NE	
Odds Ratio	0.332	
95% CI	0.013, 8.160	
p-value	0.4996	
Relative Risk	0.332	
95% CI	0.014, 8.142	
p-value	0.4997	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.005, 0.001	
p-value	0.3169	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis (safety analysis set)

Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis	
			Hazard Ratio (95% CI)	Interaction p-Value
<b>Extent of Disease (eCRF)</b>				
NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)		
BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	0/518 ( 0.0)	1/518 ( 0.2)		
VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)		
<b>ALP Stratification Factor (eCRF)</b>				
ALP < ULN	0/290 ( 0.0)	1/288 ( 0.3)		
ALP >= ULN	0/362 ( 0.0)	0/362 ( 0.0)		
<b>Age (years)</b>				
<65	0/243 ( 0.0)	0/232 ( 0.0)		
65-74	0/303 ( 0.0)	1/305 ( 0.3)		
>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)		
<b>Race</b>				
White	0/345 ( 0.0)	1/331 ( 0.3)		
Asian	0/232 ( 0.0)	0/243 ( 0.0)		
Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)		
Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)		
<b>Geographical region</b>				
North America	0/125 ( 0.0)	0/117 ( 0.0)		
Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	0/242 ( 0.0)		
Rest of the World	0/297 ( 0.0)	1/291 ( 0.3)		
<b>PSA at Baseline</b>				
PSA < median	0/316 ( 0.0)	1/333 ( 0.3)		
PSA >= median	0/336 ( 0.0)	0/316 ( 0.0)		
<b>ECOG at Baseline</b>				
0	0/466 ( 0.0)	0/461 ( 0.0)		
1	0/186 ( 0.0)	1/187 ( 0.5)		
<b>Gleason score</b>				
<8	0/122 ( 0.0)	0/118 ( 0.0)		
>=8	0/506 ( 0.0)	1/512 ( 0.2)		
<b>Metastases at initial diagnosis</b>				
Yes	0/559 ( 0.0)	1/562 ( 0.2)		
No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)		
<b>High volume disease</b>				
Yes	0/498 ( 0.0)	1/506 ( 0.2)		
No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)		
<b>High risk disease</b>				
Yes	0/453 ( 0.0)	1/457 ( 0.2)		
No	0/199 ( 0.0)	0/193 ( 0.0)		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population  
Table 3.2.14.15.1

Summary of Adverse Events of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral and intracranial hemorrhage - Subgroup analysis  
(safety analysis set)

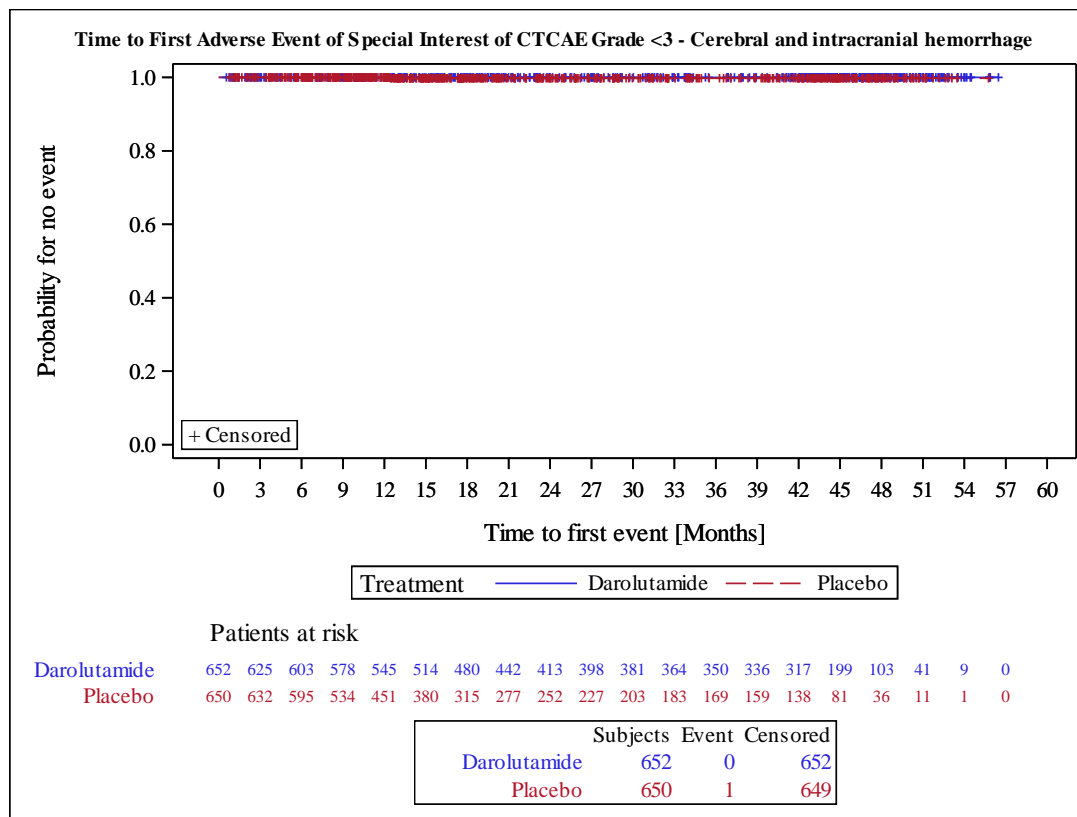
Subgroup Level	Darolutamide	Placebo	Unstratified Analysis		Interaction
	N=652 n/N[s] (%)	N=650 n/N[s] (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value
Concomitant statin use					
Yes	0/469 ( 0.0)	1/480 ( 0.2)			
No	0/183 ( 0.0)	0/170 ( 0.0)			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
Bayer CONFIDENTIAL      database cut-off date: 25OCT2021      date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.2.14.15.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Topics of CTCAE Grade <3 - Cerebral and intracranial hemorrhage  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Adverse events with missing grade are not included in analysis. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	274 ( 42.0)	267 ( 41.1)
	Number of censored subjects, n (%)	378 ( 58.0)	383 ( 58.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	2.3 ( 1.8, 2.7)	2.3 ( 1.8, 2.8)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (45.1, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.982	
	95% CI	0.830, 1.163	
	p-value	0.8372	
	Odds Ratio	1.040	
	95% CI	0.834, 1.296	
	p-value	0.7287	
	Relative Risk	1.023	
95% CI	0.899, 1.164		
p-value	0.7287		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.044, 0.063		
p-value	0.7286		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	185 ( 28.4)	164 ( 25.2)
	Number of censored subjects, n (%)	467 ( 71.6)	486 ( 74.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	13.9 ( 4.5, 24.6)	16.6 ( 9.0, 45.1)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.086	
	95% CI	0.879, 1.341	
	p-value	0.4435	
	Odds Ratio	1.174	
	95% CI	0.918, 1.501	
	p-value	0.2006	
Relative Risk	1.125		
95% CI	0.939, 1.346		
p-value	0.2010		
Risk Difference	0.031		
95% CI	-0.017, 0.080		
p-value	0.2001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	48 ( 7.4)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	602 ( 92.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.705, 1.552	
	p-value	0.8239	
	Odds Ratio	1.064	
	95% CI	0.706, 1.604	
	p-value	0.7659	
	Relative Risk	1.059	
	95% CI	0.725, 1.547	
	p-value	0.7659	
	Risk Difference	0.004	
	95% CI	-0.024, 0.033	
	p-value	0.7659	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia		
Number of subjects with events, n (%)	26 ( 4.0)	28 ( 4.3)
Number of censored subjects, n (%)	626 ( 96.0)	622 ( 95.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.922	
95% CI	0.540, 1.572	
p-value	0.7641	
Odds Ratio	0.923	
95% CI	0.535, 1.592	
p-value	0.7722	
Relative Risk	0.926	
95% CI	0.549, 1.561	
p-value	0.7722	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.025, 0.018	
p-value	0.7722	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	68 ( 10.4)	76 ( 11.7)
	Number of censored subjects, n (%)	584 ( 89.6)	574 ( 88.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.866	
	95% CI	0.624, 1.201	
	p-value	0.3872	
	Odds Ratio	0.879	
	95% CI	0.622, 1.244	
	p-value	0.4678	
	Relative Risk	0.892	
	95% CI	0.655, 1.214	
	p-value	0.4679	
	Risk Difference	-0.013	
	95% CI	-0.047, 0.021	
	p-value	0.4675	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	85 ( 13.0)	92 ( 14.2)
	Number of censored subjects, n (%)	567 ( 87.0)	558 ( 85.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.754	
	95% CI	0.560, 1.016	
	p-value	0.0623	
	Odds Ratio	0.909	
	95% CI	0.662, 1.249	
	p-value	0.5566	
	Relative Risk	0.921	
95% CI	0.700, 1.212		
p-value	0.5567		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.048, 0.026		
p-value	0.5565		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Palpitations		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.387	
95% CI	0.136, 1.104	
p-value	0.0655	
Odds Ratio	0.411	
95% CI	0.144, 1.173	
p-value	0.0965	
Relative Risk	0.415	
95% CI	0.147, 1.172	
p-value	0.0970	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.023, 0.002	
p-value	0.0861	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Sinus tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.916	
	95% CI	0.380, 2.210	
	p-value	0.8456	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.412, 2.411	
	p-value	0.9945	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.418, 2.379		
p-value	0.9945		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.013, 0.013		
p-value	0.9945		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders - PT:Tachycardia	Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.756	
	95% CI	0.304, 1.881	
	p-value	0.5457	
	Odds Ratio	0.896	
	95% CI	0.362, 2.219	
	p-value	0.8121	
	Relative Risk	0.897	
95% CI	0.367, 2.194		
p-value	0.8121		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.015, 0.011		
p-value	0.8120		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.898	
	95% CI	0.540, 1.491	
	p-value	0.6775	
	Odds Ratio	1.105	
	95% CI	0.661, 1.849	
	p-value	0.7032	
	Relative Risk	1.100	
95% CI	0.674, 1.797		
p-value	0.7032		
Risk Difference	0.004		
95% CI	-0.018, 0.027		
p-value	0.7031		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders - PT:Tinnitus	Number of subjects with events, n (%)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	12 ( 1.8)
	Time to Event (Month)	638 ( 98.2)
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	
	Hazard Ratio	0.432
	95% CI	0.161, 1.157
	p-value	0.0858
	Odds Ratio	0.494
	95% CI	0.184, 1.324
	p-value	0.1608
	Relative Risk	0.498
	95% CI	0.188, 1.320
	p-value	0.1612
	Risk Difference	-0.009
	95% CI	-0.022, 0.003
	p-value	0.1524

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Ear and labyrinth disorders - PT:Vertigo	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.228	
	95% CI	0.472, 3.198	
	p-value	0.6729	
	Odds Ratio	1.576	
	95% CI	0.607, 4.092	
	p-value	0.3498	
	Relative Risk	1.567	
95% CI	0.611, 4.016		
p-value	0.3500		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.007, 0.019		
p-value	0.3454		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	105 ( 16.1)	98 ( 15.1)
	Number of censored subjects, n (%)	547 ( 83.9)	552 ( 84.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (47.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.993	
	95% CI	0.753, 1.309	
	p-value	0.9590	
	Odds Ratio	1.081	
	95% CI	0.801, 1.459	
	p-value	0.6095	
	Relative Risk	1.068	
95% CI	0.829, 1.376		
p-value	0.6095		
Risk Difference	0.010		
95% CI	-0.029, 0.050		
p-value	0.6093		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Cataract	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 2.9)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	633 ( 97.1)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.526	
	95% CI	1.006, 6.344	
	p-value	0.0411	
	Odds Ratio	3.222	
	95% CI	1.278, 8.120	
	p-value	0.0131	
	Relative Risk	3.157	
95% CI	1.269, 7.854		
p-value	0.0134		
Risk Difference	0.020		
95% CI	0.005, 0.035		
p-value	0.0086		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Dry eye	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.470	
	95% CI	0.730, 2.961	
	p-value	0.2778	
	Odds Ratio	1.551	
	95% CI	0.765, 3.144	
	p-value	0.2239	
	Relative Risk	1.534	
95% CI	0.769, 3.057		
p-value	0.2242		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.006, 0.028		
p-value	0.2200		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders - PT:Lacrimation increased	Number of subjects with events, n (%)	38 ( 5.8)	43 ( 6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	614 ( 94.2)	607 ( 93.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.871	
	95% CI	0.563, 1.349	
	p-value	0.5354	
	Odds Ratio	0.874	
	95% CI	0.557, 1.371	
	p-value	0.5568	
	Relative Risk	0.881	
95% CI	0.577, 1.344		
p-value	0.5569		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.034, 0.018		
p-value	0.5565		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	408 ( 62.6)	412 ( 63.4)
	Number of censored subjects, n (%)	244 ( 37.4)	238 ( 36.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.6 ( 0.5, 0.7)	0.7 ( 0.6, 0.8)
	Median (95%-CI)	3.3 ( 2.3, 5.2)	2.6 ( 1.8, 3.9)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.4, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.946	
	95% CI	0.825, 1.085	
	p-value	0.4254	
	Odds Ratio	0.966	
	95% CI	0.771, 1.210	
	p-value	0.7628	
	Relative Risk	0.987	
95% CI	0.908, 1.073		
p-value	0.7628		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.061, 0.044		
p-value	0.7627		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal distension	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.103	
	95% CI	0.493, 2.470	
	p-value	0.8111	
	Odds Ratio	1.182	
	95% CI	0.526, 2.658	
	p-value	0.6862	
	Relative Risk	1.178	
95% CI	0.532, 2.611		
p-value	0.6862		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.012, 0.018		
p-value	0.6858		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain		
Number of subjects with events, n (%)	38 ( 5.8)	37 ( 5.7)
Number of censored subjects, n (%)	614 ( 94.2)	613 ( 94.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	55.2 (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.901	
95% CI	0.571, 1.420	
p-value	0.6533	
Odds Ratio	1.025	
95% CI	0.643, 1.635	
p-value	0.9162	
Relative Risk	1.024	
95% CI	0.660, 1.589	
p-value	0.9162	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.024, 0.027	
p-value	0.9162	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain lower	Number of subjects with events, n (%)	3 ( 0.5)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	649 ( 99.5)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.182	
	95% CI	0.051, 0.647	
	p-value	0.0032	
	Odds Ratio	0.227	
	95% CI	0.064, 0.799	
	p-value	0.0209	
	Relative Risk	0.230	
95% CI	0.066, 0.804		
p-value	0.0213		
Risk Difference	-0.015		
95% CI	-0.027, -0.003		
p-value	0.0116		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.198	
	95% CI	0.611, 2.350	
	p-value	0.5979	
	Odds Ratio	1.340	
	95% CI	0.680, 2.640	
	p-value	0.3982	
	Relative Risk	1.329	
95% CI	0.687, 2.573		
p-value	0.3984		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.010, 0.025		
p-value	0.3965		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Constipation	Number of subjects with events, n (%)	149 ( 22.9)	131 ( 20.2)
	Number of censored subjects, n (%)	503 ( 77.1)	519 ( 79.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	38.4 (19.2, NE)	45.8 (29.3, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.071	
	95% CI	0.846, 1.356	
	p-value	0.5680	
	Odds Ratio	1.174	
	95% CI	0.901, 1.529	
	p-value	0.2362	
	Relative Risk	1.134	
95% CI	0.921, 1.396		
p-value	0.2365		
Risk Difference	0.027		
95% CI	-0.018, 0.072		
p-value	0.2357		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Dental caries	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.524	
	95% CI	0.228, 1.205	
	p-value	0.1220	
	Odds Ratio	0.763	
	95% CI	0.332, 1.753	
	p-value	0.5243	
	Relative Risk	0.767	
95% CI	0.339, 1.736		
p-value	0.5244		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.019, 0.010		
p-value	0.5231		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	169 ( 25.9)	157 ( 24.2)
	Number of censored subjects, n (%)	483 ( 74.1)	493 ( 75.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	15.7 ( 5.7, NE)	22.3 ( 7.3, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.043	
	95% CI	0.839, 1.297	
	p-value	0.7050	
	Odds Ratio	1.099	
	95% CI	0.855, 1.412	
	p-value	0.4620	
	Relative Risk	1.073	
95% CI	0.889, 1.295		
p-value	0.4622		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.029, 0.065		
p-value	0.4619		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Dry mouth	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.269	
	95% CI	0.648, 2.484	
	p-value	0.4863	
	Odds Ratio	1.340	
	95% CI	0.680, 2.640	
	p-value	0.3982	
	Relative Risk	1.329	
95% CI	0.687, 2.573		
p-value	0.3984		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.010, 0.025		
p-value	0.3965		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.816	
	95% CI	0.461, 1.444	
	p-value	0.4846	
	Odds Ratio	0.914	
	95% CI	0.513, 1.628	
	p-value	0.7604	
	Relative Risk	0.917	
95% CI	0.526, 1.599		
p-value	0.7605		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.024, 0.017		
p-value	0.7604		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Gastritis	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.386	
	95% CI	0.541, 3.552	
	p-value	0.4943	
	Odds Ratio	1.722	
	95% CI	0.674, 4.403	
	p-value	0.2562	
	Relative Risk	1.709	
	95% CI	0.677, 4.313	
	p-value	0.2566	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.005, 0.021	
	p-value	0.2502	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Gastrooesophageal reflux disease	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 4.0)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	626 ( 96.0)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.897	
	95% CI	0.516, 1.559	
	p-value	0.7005	
	Odds Ratio	1.038	
	95% CI	0.593, 1.818	
	p-value	0.8953	
Relative Risk	1.037		
95% CI	0.605, 1.776		
p-value	0.8953		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.020, 0.022		
p-value	0.8952		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Haemorrhoids		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	10 ( 1.5)
Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.197	
95% CI	0.523, 2.737	
p-value	0.6699	
Odds Ratio	1.302	
95% CI	0.567, 2.991	
p-value	0.5339	
Relative Risk	1.296	
95% CI	0.572, 2.934	
p-value	0.5340	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.010, 0.019	
p-value	0.5327	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Mouth ulceration	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.077	
	95% CI	0.457, 2.538	
	p-value	0.8647	
	Odds Ratio	1.098	
	95% CI	0.463, 2.604	
	p-value	0.8315	
	Relative Risk	1.097	
	95% CI	0.469, 2.564	
	p-value	0.8315	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.012, 0.015	
	p-value	0.8314	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Nausea	Number of subjects with events, n (%)	117 ( 17.9)	133 ( 20.5)
	Number of censored subjects, n (%)	535 ( 82.1)	517 ( 79.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (20.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.831	
	95% CI	0.647, 1.066	
	p-value	0.1438	
	Odds Ratio	0.850	
	95% CI	0.645, 1.121	
	p-value	0.2493	
	Relative Risk	0.877	
95% CI	0.701, 1.097		
p-value	0.2496		
Risk Difference	-0.025		
95% CI	-0.068, 0.018		
p-value	0.2488		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Oral pain	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.180	
	95% CI	0.829, 5.734	
	p-value	0.1053	
	Odds Ratio	2.184	
	95% CI	0.825, 5.781	
	p-value	0.1159	
	Relative Risk	2.160	
95% CI	0.826, 5.648		
p-value	0.1163		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.002, 0.024		
p-value	0.1066		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Proctalgia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.649	
	95% CI	0.560, 4.857	
	p-value	0.3590	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.685, 5.801		
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm &gt;= 10% or both incidence &gt;=1% and &gt;=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Stomatitis	Number of subjects with events, n (%)	66 ( 10.1)	57 ( 8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	586 ( 89.9)	593 ( 91.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.158	
	95% CI	0.812, 1.652	
	p-value	0.4149	
	Odds Ratio	1.172	
	95% CI	0.807, 1.700	
	p-value	0.4042	
	Relative Risk	1.154	
	95% CI	0.824, 1.617	
	p-value	0.4043	
	Risk Difference	0.014	
	95% CI	-0.018, 0.045	
	p-value	0.4036	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Toothache	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.513, 2.037	
	p-value	0.9503	
	Odds Ratio	1.202	
	95% CI	0.600, 2.406	
	p-value	0.6035	
	Relative Risk	1.196	
95% CI	0.608, 2.353		
p-value	0.6036		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.013, 0.022		
p-value	0.6029		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	53 ( 8.1)	58 ( 8.9)
	Number of censored subjects, n (%)	599 ( 91.9)	592 ( 91.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.852	
	95% CI	0.586, 1.238	
	p-value	0.3993	
	Odds Ratio	0.903	
	95% CI	0.612, 1.333	
	p-value	0.6080	
	Relative Risk	0.911	
95% CI	0.638, 1.301		
p-value	0.6080		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.038, 0.022		
p-value	0.6079		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	465 ( 71.3)	462 ( 71.1)
	Number of censored subjects, n (%)	187 ( 28.7)	188 ( 28.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.8 ( 0.7, 0.9)	0.8 ( 0.7, 0.9)
	Median (95%-CI)	2.7 ( 2.1, 3.0)	2.5 ( 2.1, 2.8)
	75%-ile (95%-CI)	40.1 (24.1, NE)	34.9 (15.3, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.965	
	95% CI	0.848, 1.097	
	p-value	0.5820	
	Odds Ratio	1.012	
	95% CI	0.796, 1.286	
	p-value	0.9232	
	Relative Risk	1.003	
95% CI	0.936, 1.075		
p-value	0.9232		
Risk Difference	0.002		
95% CI	-0.047, 0.052		
p-value	0.9232		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	72 ( 11.0)	65 ( 10.0)
	Number of censored subjects, n (%)	580 ( 89.0)	585 ( 90.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.060	
	95% CI	0.757, 1.484	
	p-value	0.7355	
	Odds Ratio	1.117	
	95% CI	0.784, 1.593	
	p-value	0.5399	
	Relative Risk	1.104	
	95% CI	0.804, 1.517	
	p-value	0.5400	
	Risk Difference	0.010	
	95% CI	-0.023, 0.044	
	p-value	0.5396	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Chest discomfort	Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.717	
	95% CI	0.281, 1.825	
	p-value	0.4825	
	Odds Ratio	0.795	
	95% CI	0.312, 2.027	
	p-value	0.6310	
	Relative Risk	0.798	
95% CI	0.317, 2.008		
p-value	0.6311		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.016, 0.010		
p-value	0.6304		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Chest pain	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	23 ( 3.5)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	627 ( 96.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	55.2 (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE (55.2, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.641	
	95% CI	0.343, 1.196	
	p-value	0.1592	
	Odds Ratio	0.774	
	95% CI	0.414, 1.448	
	p-value	0.4229	
	Relative Risk	0.780	
95% CI	0.425, 1.432		
p-value	0.4230		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.027, 0.011		
p-value	0.4217		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Chills	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.100	
	95% CI	0.491, 2.461	
	p-value	0.8165	
	Odds Ratio	1.182	
	95% CI	0.526, 2.658	
	p-value	0.6862	
	Relative Risk	1.178	
	95% CI	0.532, 2.611	
	p-value	0.6862	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.012, 0.018	
	p-value	0.6858	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Face oedema	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.211	
	95% CI	1.011, 4.836	
	p-value	0.0415	
	Odds Ratio	2.370	
	95% CI	1.077, 5.215	
	p-value	0.0320	
	Relative Risk	2.326	
	95% CI	1.074, 5.040	
	p-value	0.0324	
	Risk Difference	0.018	
	95% CI	0.002, 0.035	
	p-value	0.0269	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	221 ( 33.9)	216 ( 33.2)
	Number of censored subjects, n (%)	431 ( 66.1)	434 ( 66.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.0 ( 2.1, 4.4)	2.8 ( 2.1, 3.9)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.970	
	95% CI	0.804, 1.170	
	p-value	0.7487	
	Odds Ratio	1.030	
	95% CI	0.819, 1.297	
	p-value	0.7995	
	Relative Risk	1.020	
95% CI	0.875, 1.188		
p-value	0.7995		
Risk Difference	0.007		
95% CI	-0.045, 0.058		
p-value	0.7995		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Gait disturbance	Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.293	
	95% CI	0.103, 0.832	
	p-value	0.0145	
Odds Ratio	0.379		
95% CI	0.134, 1.068		
p-value	0.0665		
Relative Risk	0.383		
95% CI	0.137, 1.069		
p-value	0.0670		
Risk Difference	-0.012		
95% CI	-0.025, 0.000		
p-value	0.0566		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 4.0)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	626 ( 96.0)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.117	
	95% CI	0.627, 1.991	
	p-value	0.7067	
	Odds Ratio	1.244	
	95% CI	0.693, 2.234	
	p-value	0.4649	
	Relative Risk	1.234	
	95% CI	0.702, 2.171	
	p-value	0.4650	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.013, 0.028	
	p-value	0.4639	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Injection site reaction	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.434	
	95% CI	0.553, 3.715	
	p-value	0.4557	
	Odds Ratio	1.576	
	95% CI	0.607, 4.092	
	p-value	0.3498	
	Relative Risk	1.567	
	95% CI	0.611, 4.016	
	p-value	0.3500	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.007, 0.019	
	p-value	0.3454	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Malaise	Number of subjects with events, n (%)	57 ( 8.7)	67 ( 10.3)
	Number of censored subjects, n (%)	595 ( 91.3)	583 ( 89.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.834	
	95% CI	0.586, 1.188	
	p-value	0.3133	
	Odds Ratio	0.834	
	95% CI	0.575, 1.208	
	p-value	0.3365	
	Relative Risk	0.848	
	95% CI	0.606, 1.187	
	p-value	0.3367	
	Risk Difference	-0.016	
	95% CI	-0.048, 0.016	
	p-value	0.3359	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Mucosal inflammation	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.655	
	95% CI	0.333, 1.288	
	p-value	0.2165	
Odds Ratio	0.657		
95% CI	0.331, 1.304		
p-value	0.2299		
Relative Risk	0.665		
95% CI	0.341, 1.296		
p-value	0.2303		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.028, 0.007		
p-value	0.2267		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Oedema	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.869	
	95% CI	0.383, 1.975	
	p-value	0.7380	
	Odds Ratio	0.912	
	95% CI	0.400, 2.083	
	p-value	0.8276	
	Relative Risk	0.914	
	95% CI	0.406, 2.056	
	p-value	0.8276	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.016, 0.013	
	p-value	0.8276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	175 ( 26.8)	170 ( 26.2)
	Number of censored subjects, n (%)	477 ( 73.2)	480 ( 73.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	8.4 ( 5.5, 31.2)	7.6 ( 4.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.995	
	95% CI	0.805, 1.229	
	p-value	0.9616	
	Odds Ratio	1.036	
	95% CI	0.810, 1.325	
	p-value	0.7789	
Relative Risk	1.026		
95% CI	0.856, 1.230		
p-value	0.7789		
Risk Difference	0.007		
95% CI	-0.041, 0.055		
p-value	0.7789		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pain	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 5.1)	42 ( 6.5)
	Number of censored subjects, n (%)	619 ( 94.9)	608 ( 93.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.706	
	95% CI	0.446, 1.115	
	p-value	0.1330	
	Odds Ratio	0.772	
	95% CI	0.483, 1.234	
	p-value	0.2794	
	Relative Risk	0.783	
95% CI	0.503, 1.220		
p-value	0.2797		
Risk Difference	-0.014		
95% CI	-0.039, 0.011		
p-value	0.2781		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Peripheral swelling	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.628	
	95% CI	0.837, 3.165	
	p-value	0.1469	
Odds Ratio	1.661		
95% CI	0.847, 3.258		
p-value	0.1397		
Relative Risk	1.638		
95% CI	0.850, 3.154		
p-value	0.1401		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.004, 0.032		
p-value	0.1353		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	87 ( 13.3)	91 ( 14.0)
	Number of censored subjects, n (%)	565 ( 86.7)	559 ( 86.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.912	
	95% CI	0.679, 1.224	
	p-value	0.5379	
	Odds Ratio	0.946	
	95% CI	0.689, 1.298	
	p-value	0.7303	
	Relative Risk	0.953	
	95% CI	0.725, 1.252	
	p-value	0.7303	
	Risk Difference	-0.007	
	95% CI	-0.044, 0.031	
	p-value	0.7303	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Hepatobiliary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 4.4)	32 ( 4.9)
Number of censored subjects, n (%)	623 ( 95.6)	618 ( 95.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.768	
95% CI	0.463, 1.274	
p-value	0.3046	
Odds Ratio	0.899	
95% CI	0.537, 1.504	
p-value	0.6851	
Relative Risk	0.903	
95% CI	0.553, 1.476	
p-value	0.6851	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.028, 0.018	
p-value	0.6849	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Hepatobiliary disorders - PT:Hepatic function abnormal	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.595	
	95% CI	0.270, 1.312	
	p-value	0.1932	
	Odds Ratio	0.617	
	95% CI	0.278, 1.370	
	p-value	0.2358	
	Relative Risk	0.623	
	95% CI	0.285, 1.363	
	p-value	0.2361	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.024, 0.006	
	p-value	0.2314	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Immune system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	9 ( 1.4)
Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	641 ( 98.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	2.686	
95% CI	1.260, 5.726	
p-value	0.0078	
Odds Ratio	3.077	
95% CI	1.435, 6.595	
p-value	0.0039	
Relative Risk	2.991	
95% CI	1.418, 6.310	
p-value	0.0040	
Risk Difference	0.028	
95% CI	0.010, 0.045	
p-value	0.0023	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Immune system disorders - PT:Hypersensitivity	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.782	
	95% CI	0.666, 4.767	
	p-value	0.2430	
	Odds Ratio	2.013	
	95% CI	0.751, 5.395	
	p-value	0.1645	
	Relative Risk	1.994	
	95% CI	0.753, 5.280	
	p-value	0.1649	
	Risk Difference	0.009	
	95% CI	-0.003, 0.022	
	p-value	0.1558	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	324 ( 49.7)	311 ( 47.8)
	Number of censored subjects, n (%)	328 ( 50.3)	339 ( 52.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.9 ( 2.9, 5.1)	3.8 ( 2.9, 4.7)
	Median (95%-CI)	26.3 (21.5, 35.9)	20.2 (14.7, 26.0)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.901	
	95% CI	0.770, 1.054	
	p-value	0.1942	
	Odds Ratio	1.077	
	95% CI	0.866, 1.338	
	p-value	0.5050	
	Relative Risk	1.039	
95% CI	0.929, 1.161		
p-value	0.5051		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.036, 0.073		
p-value	0.5049		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Bronchitis	Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.397	
	95% CI	0.700, 2.785	
	p-value	0.3406	
	Odds Ratio	1.711	
	95% CI	0.854, 3.427	
	p-value	0.1295	
	Relative Risk	1.687	
95% CI	0.857, 3.320		
p-value	0.1300		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.004, 0.031		
p-value	0.1248		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Cellulitis		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	13 ( 2.0)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	637 ( 98.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.322	
95% CI	0.114, 0.910	
p-value	0.0245	
Odds Ratio	0.379	
95% CI	0.134, 1.068	
p-value	0.0665	
Relative Risk	0.383	
95% CI	0.137, 1.069	
p-value	0.0670	
Risk Difference	-0.012	
95% CI	-0.025, 0.000	
p-value	0.0566	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Conjunctivitis	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.773	
	95% CI	0.392, 1.525	
	p-value	0.4571	
	Odds Ratio	0.883	
	95% CI	0.446, 1.748	
	p-value	0.7215	
	Relative Risk	0.886	
95% CI	0.456, 1.722		
p-value	0.7215		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.020, 0.014		
p-value	0.7214		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Herpes zoster	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.581	
	95% CI	0.295, 1.141	
	p-value	0.1107	
	Odds Ratio	0.742	
	95% CI	0.376, 1.462	
	p-value	0.3881	
	Relative Risk	0.748	
95% CI	0.386, 1.447		
p-value	0.3883		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.025, 0.010		
p-value	0.3865		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Influenza	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.877	
	95% CI	0.850, 4.146	
	p-value	0.1135	
	Odds Ratio	2.254	
	95% CI	1.018, 4.988	
	p-value	0.0449	
Relative Risk	2.215		
95% CI	1.016, 4.829		
p-value	0.0454		
Risk Difference	0.017		
95% CI	0.001, 0.033		
p-value	0.0392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	47 ( 7.2)	46 ( 7.1)
	Number of censored subjects, n (%)	605 ( 92.8)	604 ( 92.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.893	
	95% CI	0.593, 1.345	
	p-value	0.5898	
	Odds Ratio	1.020	
	95% CI	0.669, 1.555	
	p-value	0.9265	
	Relative Risk	1.019	
95% CI	0.688, 1.507		
p-value	0.9265		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.027, 0.029		
p-value	0.9265		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	13 ( 2.0)
Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	637 ( 98.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.505	
95% CI	0.208, 1.226	
p-value	0.1242	
Odds Ratio	0.609	
95% CI	0.251, 1.479	
p-value	0.2729	
Relative Risk	0.613	
95% CI	0.256, 1.470	
p-value	0.2732	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.021, 0.006	
p-value	0.2682	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
(safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	40 ( 6.2)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	610 ( 93.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.727	
	95% CI	0.456, 1.161	
	p-value	0.1794	
	Odds Ratio	0.787	
	95% CI	0.488, 1.270	
	p-value	0.3264	
	Relative Risk	0.798	
	95% CI	0.508, 1.253	
p-value	0.3266		
Risk Difference	-0.012		
95% CI	-0.037, 0.012		
p-value	0.3253		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Sinusitis	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.103	
	95% CI	0.440, 2.765	
	p-value	0.8347	
	Odds Ratio	1.377	
	95% CI	0.550, 3.446	
	p-value	0.4941	
	Relative Risk	1.371	
95% CI	0.555, 3.386		
p-value	0.4942		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.008, 0.018		
p-value	0.4922		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	55 ( 8.4)	47 ( 7.2)
	Number of censored subjects, n (%)	597 ( 91.6)	603 ( 92.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.002	
	95% CI	0.677, 1.483	
	p-value	0.9924	
	Odds Ratio	1.182	
	95% CI	0.788, 1.773	
	p-value	0.4190	
	Relative Risk	1.167	
95% CI	0.803, 1.696		
p-value	0.4191		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.017, 0.041		
p-value	0.4184		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 9.4)	67 ( 10.3)
	Number of censored subjects, n (%)	591 ( 90.6)	583 ( 89.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.760	
	95% CI	0.535, 1.078	
	p-value	0.1227	
	Odds Ratio	0.898	
	95% CI	0.623, 1.294	
	p-value	0.5642	
	Relative Risk	0.908	
	95% CI	0.653, 1.262	
	p-value	0.5643	
	Risk Difference	-0.010	
	95% CI	-0.042, 0.023	
	p-value	0.5641	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	132 ( 20.2)	105 ( 16.2)
	Number of censored subjects, n (%)	520 ( 79.8)	545 ( 83.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	41.0 (33.0, NE)	35.8 (26.3, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.964	
	95% CI	0.744, 1.249	
	p-value	0.7832	
	Odds Ratio	1.318	
	95% CI	0.993, 1.749	
	p-value	0.0562	
	Relative Risk	1.253	
95% CI	0.994, 1.581		
p-value	0.0566		
Risk Difference	0.041		
95% CI	-0.001, 0.083		
p-value	0.0554		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Contusion	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.716	
	95% CI	0.324, 1.582	
	p-value	0.4070	
	Odds Ratio	0.919	
	95% CI	0.416, 2.029	
	p-value	0.8339	
	Relative Risk	0.920	
	95% CI	0.423, 2.002	
	p-value	0.8339	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.017, 0.013	
	p-value	0.8339	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Fall	Number of subjects with events, n (%)	44 ( 6.7)	32 ( 4.9)
	Number of censored subjects, n (%)	608 ( 93.3)	618 ( 95.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.027	
	95% CI	0.648, 1.628	
	p-value	0.9089	
	Odds Ratio	1.398	
	95% CI	0.874, 2.234	
	p-value	0.1617	
	Relative Risk	1.371	
	95% CI	0.881, 2.133	
	p-value	0.1622	
	Risk Difference	0.018	
	95% CI	-0.007, 0.044	
	p-value	0.1597	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT:Rib fracture	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.887	
	95% CI	0.679, 5.243	
	p-value	0.2159	
	Odds Ratio	3.038	
	95% CI	1.098, 8.407	
	p-value	0.0324	
	Relative Risk	2.991	
95% CI	1.093, 8.181		
p-value	0.0329		
Risk Difference	0.015		
95% CI	0.002, 0.029		
p-value	0.0243		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	382 ( 58.6)	358 ( 55.1)
	Number of censored subjects, n (%)	270 ( 41.4)	292 ( 44.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.1 ( 1.1, 1.4)	1.1 ( 1.0, 1.2)
	Median (95%-CI)	10.8 ( 5.5, 13.8)	8.3 ( 4.9, 16.6)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.001	
	95% CI	0.867, 1.157	
	p-value	0.9854	
	Odds Ratio	1.154	
	95% CI	0.927, 1.437	
	p-value	0.2009	
	Relative Risk	1.064	
95% CI	0.968, 1.170		
p-value	0.2012		
Risk Difference	0.035		
95% CI	-0.019, 0.089		
p-value	0.2005		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	103 ( 15.8)	84 ( 12.9)
	Number of censored subjects, n (%)	549 ( 84.2)	566 ( 87.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.141	
	95% CI	0.854, 1.523	
	p-value	0.3697	
	Odds Ratio	1.264	
	95% CI	0.926, 1.726	
	p-value	0.1398	
	Relative Risk	1.222	
95% CI	0.936, 1.596		
p-value	0.1402		
Risk Difference	0.029		
95% CI	-0.009, 0.067		
p-value	0.1388		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	91 ( 14.0)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	561 ( 86.0)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.240	
	95% CI	0.905, 1.700	
	p-value	0.1797	
	Odds Ratio	1.388	
	95% CI	0.993, 1.941	
	p-value	0.0548	
	Relative Risk	1.334	
	95% CI	0.994, 1.792	
	p-value	0.0553	
	Risk Difference	0.035	
	95% CI	-0.001, 0.070	
	p-value	0.0537	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 6.9)	43 ( 6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	607 ( 93.1)	607 ( 93.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.870	
	95% CI	0.571, 1.326	
	p-value	0.5169	
	Odds Ratio	1.047	
	95% CI	0.679, 1.613	
	p-value	0.8369	
	Relative Risk	1.043	
95% CI	0.697, 1.562		
p-value	0.8369		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.024, 0.030		
p-value	0.8369		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood bilirubin increased	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.542	
	95% CI	0.872, 2.727	
	p-value	0.1337	
	Odds Ratio	1.714	
	95% CI	0.961, 3.056	
	p-value	0.0678	
	Relative Risk	1.679	
95% CI	0.962, 2.931		
p-value	0.0683		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.001, 0.041		
p-value	0.0645		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood cholesterol increased	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.550	
	95% CI	0.621, 3.872	
	p-value	0.3442	
	Odds Ratio	2.016	
	95% CI	0.808, 5.027	
	p-value	0.1328	
Relative Risk	1.994		
95% CI	0.810, 4.908		
p-value	0.1332		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.003, 0.024		
p-value	0.1248		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood creatinine increased	Number of subjects with events, n (%)	25 ( 3.8)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	627 ( 96.2)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.774	
	95% CI	0.450, 1.331	
	p-value	0.3522	
	Odds Ratio	0.886	
	95% CI	0.511, 1.536	
	p-value	0.6658	
	Relative Risk	0.890	
95% CI	0.525, 1.510		
p-value	0.6658		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.026, 0.017		
p-value	0.6656		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood glucose increased		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 0.8)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	647 ( 99.2)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.394	
95% CI	0.138, 1.121	
p-value	0.0703	
Odds Ratio	0.411	
95% CI	0.144, 1.173	
p-value	0.0965	
Relative Risk	0.415	
95% CI	0.147, 1.172	
p-value	0.0970	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.023, 0.002	
p-value	0.0861	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood lactate dehydrogenase increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.606	
	95% CI	0.298, 1.230	
	p-value	0.1609	
	Odds Ratio	0.676	
	95% CI	0.331, 1.380	
	p-value	0.2818	
	Relative Risk	0.682	
	95% CI	0.340, 1.370	
	p-value	0.2821	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.026, 0.008	
	p-value	0.2788	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Gamma-glutamyltransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.363	
	95% CI	0.563, 3.304	
	p-value	0.4909	
	Odds Ratio	1.633	
	95% CI	0.672, 3.966	
	p-value	0.2790	
	Relative Risk	1.620	
	95% CI	0.676, 3.882	
	p-value	0.2793	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.006, 0.021	
	p-value	0.2740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Lymphocyte count decreased	Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.104	
	95% CI	0.597, 2.043	
	p-value	0.7520	
	Odds Ratio	1.160	
	95% CI	0.622, 2.164	
	p-value	0.6414	
	Relative Risk	1.154	
95% CI	0.631, 2.112		
p-value	0.6415		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.014, 0.023		
p-value	0.6411		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	171 ( 26.2)	155 ( 23.8)
	Number of censored subjects, n (%)	481 ( 73.8)	495 ( 76.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	4.7 ( 2.7, NE)	NE ( 2.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.104	
	95% CI	0.888, 1.372	
	p-value	0.3699	
	Odds Ratio	1.135	
	95% CI	0.883, 1.459	
	p-value	0.3216	
	Relative Risk	1.100	
95% CI	0.911, 1.328		
p-value	0.3218		
Risk Difference	0.024		
95% CI	-0.023, 0.071		
p-value	0.3212		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	8 ( 1.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	642 ( 98.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.602	
	95% CI	0.664, 3.868	
	p-value	0.2902	
	Odds Ratio	1.633	
	95% CI	0.672, 3.966	
	p-value	0.2790	
	Relative Risk	1.620	
95% CI	0.676, 3.882		
p-value	0.2793		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.006, 0.021		
p-value	0.2740		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Platelet count decreased	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 4.9)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	620 ( 95.1)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.328	
	95% CI	0.763, 2.311	
	p-value	0.3137	
	Odds Ratio	1.546	
	95% CI	0.882, 2.710	
	p-value	0.1284	
	Relative Risk	1.519	
95% CI	0.886, 2.606		
p-value	0.1288		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.005, 0.038		
p-value	0.1252		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	36 ( 5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	614 ( 94.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.550	
	95% CI	0.326, 0.926	
	p-value	0.0225	
	Odds Ratio	0.652	
	95% CI	0.384, 1.106	
	p-value	0.1123	
	Relative Risk	0.665	
95% CI	0.401, 1.101		
p-value	0.1128		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.041, 0.004		
p-value	0.1097		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight increased	Number of subjects with events, n (%)	116 ( 17.8)	105 ( 16.2)
	Number of censored subjects, n (%)	536 ( 82.2)	545 ( 83.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.784, 1.332	
	p-value	0.8735	
	Odds Ratio	1.123	
	95% CI	0.841, 1.501	
	p-value	0.4314	
	Relative Risk	1.101	
95% CI	0.866, 1.401		
p-value	0.4316		
Risk Difference	0.016		
95% CI	-0.024, 0.057		
p-value	0.4311		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	155 ( 23.8)	143 ( 22.0)
	Number of censored subjects, n (%)	497 ( 76.2)	507 ( 78.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( 4.1, NE)	NE ( 8.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.059	
	95% CI	0.843, 1.329	
	p-value	0.6218	
	Odds Ratio	1.106	
	95% CI	0.854, 1.432	
	p-value	0.4465	
	Relative Risk	1.081	
95% CI	0.885, 1.319		
p-value	0.4466		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.028, 0.063		
p-value	0.4463		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count increased	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.926	
	95% CI	0.435, 1.971	
	p-value	0.8420	
	Odds Ratio	0.924	
	95% CI	0.431, 1.982	
	p-value	0.8395	
	Relative Risk	0.926	
	95% CI	0.439, 1.954	
	p-value	0.8395	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.017, 0.014	
	p-value	0.8395	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	276 ( 42.3)	223 ( 34.3)
	Number of censored subjects, n (%)	376 ( 57.7)	427 ( 65.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.4 ( 2.6, 5.5)	5.5 ( 3.1, 10.0)
	Median (95%-CI)	NE ( 35.9, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.157	
	95% CI	0.970, 1.382	
	p-value	0.1049	
	Odds Ratio	1.406	
	95% CI	1.123, 1.759	
	p-value	0.0029	
	Relative Risk	1.234	
95% CI	1.074, 1.418		
p-value	0.0031		
Risk Difference	0.080		
95% CI	0.028, 0.133		
p-value	0.0028		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	121 ( 18.6)	86 ( 13.2)
	Number of censored subjects, n (%)	531 ( 81.4)	564 ( 86.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.375	
	95% CI	1.042, 1.814	
	p-value	0.0238	
	Odds Ratio	1.494	
	95% CI	1.106, 2.019	
	p-value	0.0088	
	Relative Risk	1.403	
95% CI	1.088, 1.809		
p-value	0.0091		
Risk Difference	0.053		
95% CI	0.014, 0.093		
p-value	0.0084		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Dehydration	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.637	
	95% CI	0.324, 1.254	
	p-value	0.1883	
	Odds Ratio	0.657	
	95% CI	0.331, 1.304	
	p-value	0.2299	
	Relative Risk	0.665	
95% CI	0.341, 1.296		
p-value	0.2303		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.028, 0.007		
p-value	0.2267		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Diabetes mellitus	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.922	
	95% CI	0.460, 1.849	
	p-value	0.8194	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.494, 2.011	
	p-value	0.9930	
	Relative Risk	0.997	
	95% CI	0.503, 1.976	
	p-value	0.9930	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.017, 0.017	
	p-value	0.9930	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypercalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.328	
	95% CI	0.479, 3.683	
	p-value	0.5849	
	Odds Ratio	1.672	
	95% CI	0.604, 4.627	
	p-value	0.3224	
	Relative Risk	1.662	
95% CI	0.607, 4.545		
p-value	0.3227		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.006, 0.018		
p-value	0.3169		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	76 ( 11.7)	62 ( 9.5)
	Number of censored subjects, n (%)	576 ( 88.3)	588 ( 90.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.716, 1.408	
	p-value	0.9791	
	Odds Ratio	1.251	
	95% CI	0.878, 1.784	
	p-value	0.2152	
	Relative Risk	1.222	
95% CI	0.890, 1.678		
p-value	0.2155		
Risk Difference	0.021		
95% CI	-0.012, 0.055		
p-value	0.2141		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperkalaemia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.643	
	95% CI	0.303, 1.365	
	p-value	0.2460	
	Odds Ratio	0.743	
	95% CI	0.349, 1.583	
	p-value	0.4414	
	Relative Risk	0.748	
	95% CI	0.357, 1.568	
	p-value	0.4416	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.022, 0.010	
	p-value	0.4399	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypertriglyceridaemia	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.791	
	95% CI	0.423, 1.480	
	p-value	0.4632	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.531, 1.871	
	p-value	0.9921	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.542, 1.835		
p-value	0.9921		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.019, 0.019		
p-value	0.9921		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.390	
	95% CI	0.858, 6.663	
	p-value	0.0858	
	Odds Ratio	2.831	
	95% CI	1.014, 7.905	
	p-value	0.0470	
	Relative Risk	2.791	
95% CI	1.011, 7.705		
p-value	0.0475		
Risk Difference	0.014		
95% CI	0.001, 0.027		
p-value	0.0377		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypoalbuminaemia	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	16 ( 2.5)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	634 ( 97.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.807	
	95% CI	0.393, 1.657	
	p-value	0.5590	
	Odds Ratio	0.870	
	95% CI	0.421, 1.796	
	p-value	0.7057	
	Relative Risk	0.872	
	95% CI	0.429, 1.773	
	p-value	0.7057	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.019, 0.013	
	p-value	0.7055	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypocalcaemia	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.466	
	95% CI	0.763, 2.816	
	p-value	0.2476	
	Odds Ratio	1.548	
	95% CI	0.800, 2.994	
	p-value	0.1943	
	Relative Risk	1.529	
95% CI	0.805, 2.903		
p-value	0.1947		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.006, 0.030		
p-value	0.1906		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hypokalaemia		
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 4.8)	21 ( 3.2)
Number of censored subjects, n (%)	621 ( 95.2)	629 ( 96.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.348	
95% CI	0.773, 2.352	
p-value	0.2911	
Odds Ratio	1.495	
95% CI	0.850, 2.631	
p-value	0.1628	
Relative Risk	1.472	
95% CI	0.855, 2.533	
p-value	0.1632	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.006, 0.036	
p-value	0.1599	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyponatraemia	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.410	
	95% CI	0.734, 2.710	
	p-value	0.2996	
	Odds Ratio	1.548	
	95% CI	0.800, 2.994	
	p-value	0.1943	
Relative Risk	1.529		
95% CI	0.805, 2.903		
p-value	0.1947		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.006, 0.030		
p-value	0.1906		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Vitamin D deficiency	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	650 (100.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Odds Ratio	23.323	
	95% CI	1.371, 396.608	
	p-value	0.0294	
	Relative Risk	22.930	
	95% CI	1.354, 388.296	
	p-value	0.0300	
	Risk Difference	0.017	
	95% CI	0.007, 0.027	
	p-value	0.0008	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	424 ( 65.0)	407 ( 62.6)
	Number of censored subjects, n (%)	228 ( 35.0)	243 ( 37.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.5 ( 1.2, 2.2)	1.6 ( 1.2, 2.2)
	Median (95%-CI)	8.7 ( 7.3, 12.1)	8.5 ( 7.1, 11.0)
	75%-ile (95%-CI)	NE (38.4, NE)	43.5 (33.5, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.956	
	95% CI	0.834, 1.096	
	p-value	0.5187	
	Odds Ratio	1.110	
	95% CI	0.886, 1.392	
	p-value	0.3645	
	Relative Risk	1.039	
95% CI	0.957, 1.127		
p-value	0.3647		
Risk Difference	0.024		
95% CI	-0.028, 0.076		
p-value	0.3643		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	182 ( 27.9)	176 ( 27.1)
	Number of censored subjects, n (%)	470 ( 72.1)	474 ( 72.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	19.3 (12.1, 29.4)	12.7 (10.1, 18.7)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.890	
	95% CI	0.723, 1.097	
	p-value	0.2750	
	Odds Ratio	1.043	
	95% CI	0.818, 1.330	
	p-value	0.7352	
	Relative Risk	1.031	
95% CI	0.864, 1.230		
p-value	0.7352		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.040, 0.057		
p-value	0.7351		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Arthritis	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.899	
	95% CI	0.369, 2.189	
	p-value	0.8137	
	Odds Ratio	1.222	
	95% CI	0.503, 2.969	
	p-value	0.6577	
	Relative Risk	1.218	
95% CI	0.508, 2.921		
p-value	0.6578		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.010, 0.016		
p-value	0.6571		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Back pain	Number of subjects with events, n (%)	127 ( 19.5)	122 ( 18.8)
	Number of censored subjects, n (%)	525 ( 80.5)	528 ( 81.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	50.3 (39.5, NE)	36.3 (20.4, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.896	
	95% CI	0.697, 1.151	
	p-value	0.3899	
	Odds Ratio	1.047	
	95% CI	0.794, 1.380	
	p-value	0.7449	
	Relative Risk	1.038	
	95% CI	0.830, 1.298	
p-value	0.7449		
Risk Difference	0.007		
95% CI	-0.036, 0.050		
p-value	0.7449		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	81 ( 12.4)	85 ( 13.1)
	Number of censored subjects, n (%)	571 ( 87.6)	565 ( 86.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.835	
	95% CI	0.615, 1.134	
	p-value	0.2475	
	Odds Ratio	0.943	
	95% CI	0.681, 1.306	
	p-value	0.7237	
	Relative Risk	0.950	
95% CI	0.715, 1.262		
p-value	0.7237		
Risk Difference	-0.007		
95% CI	-0.043, 0.030		
p-value	0.7237		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Flank pain	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.588	
	95% CI	0.537, 4.701	
	p-value	0.3992	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.685, 5.801		
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Groin pain	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.876	
	95% CI	0.353, 2.171	
	p-value	0.7740	
	Odds Ratio	1.109	
	95% CI	0.448, 2.748	
	p-value	0.8225	
	Relative Risk	1.108	
95% CI	0.453, 2.708		
p-value	0.8226		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.012, 0.015		
p-value	0.8225		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Muscle spasms	Number of subjects with events, n (%)	28 ( 4.3)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	624 ( 95.7)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.287	
	95% CI	0.716, 2.311	
	p-value	0.3976	
	Odds Ratio	1.490	
	95% CI	0.824, 2.696	
	p-value	0.1873	
	Relative Risk	1.469	
95% CI	0.829, 2.604		
p-value	0.1877		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.007, 0.034		
p-value	0.1843		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Muscular weakness	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	51 ( 7.8)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	599 ( 92.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.918	
	95% CI	0.623, 1.354	
	p-value	0.6677	
	Odds Ratio	1.018	
	95% CI	0.681, 1.522	
	p-value	0.9311	
	Relative Risk	1.016	
95% CI	0.702, 1.473		
p-value	0.9311		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.028, 0.031		
p-value	0.9311		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal chest pain	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.886	
	95% CI	0.444, 1.767	
	p-value	0.7302	
Odds Ratio	1.202		
95% CI	0.600, 2.406		
p-value	0.6035		
Relative Risk	1.196		
95% CI	0.608, 2.353		
p-value	0.6036		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.013, 0.022		
p-value	0.6029		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.266	
	95% CI	0.626, 2.560	
	p-value	0.5102	
	Odds Ratio	1.551	
	95% CI	0.765, 3.144	
	p-value	0.2239	
Relative Risk	1.534		
95% CI	0.769, 3.057		
p-value	0.2242		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.006, 0.028		
p-value	0.2200		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Musculoskeletal stiffness	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.714	
	95% CI	0.642, 4.581	
	p-value	0.2766	
Odds Ratio	2.013		
95% CI	0.751, 5.395		
p-value	0.1645		
Relative Risk	1.994		
95% CI	0.753, 5.280		
p-value	0.1649		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.003, 0.022		
p-value	0.1558		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	74 ( 11.3)	65 ( 10.0)
	Number of censored subjects, n (%)	578 ( 88.7)	585 ( 90.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.083	
	95% CI	0.776, 1.513	
	p-value	0.6390	
	Odds Ratio	1.152	
	95% CI	0.810, 1.639	
	p-value	0.4307	
	Relative Risk	1.135	
95% CI	0.828, 1.555		
p-value	0.4308		
Risk Difference	0.013		
95% CI	-0.020, 0.047		
p-value	0.4302		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	23 ( 3.5)
	Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	627 ( 96.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.251	
	95% CI	0.112, 0.566	
	p-value	0.0003	
	Odds Ratio	0.339	
	95% CI	0.150, 0.763	
	p-value	0.0090	
	Relative Risk	0.347	
95% CI	0.156, 0.770		
p-value	0.0092		
Risk Difference	-0.023		
95% CI	-0.040, -0.007		
p-value	0.0061		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Osteoporosis	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.563	
	95% CI	0.639, 3.823	
	p-value	0.3235	
	Odds Ratio	2.311	
	95% CI	0.944, 5.655	
	p-value	0.0666	
	Relative Risk	2.279	
	95% CI	0.944, 5.502	
	p-value	0.0671	
	Risk Difference	0.014	
	95% CI	-0.001, 0.028	
	p-value	0.0588	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	102 ( 15.6)	78 ( 12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	550 ( 84.4)	572 ( 88.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.194	
	95% CI	0.887, 1.605	
	p-value	0.2412	
	Odds Ratio	1.360	
	95% CI	0.990, 1.868	
	p-value	0.0574	
	Relative Risk	1.304	
95% CI	0.991, 1.715		
p-value	0.0579		
Risk Difference	0.036		
95% CI	-0.001, 0.074		
p-value	0.0564		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Spinal pain	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	17 ( 2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	633 ( 97.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.479	
	95% CI	0.223, 1.029	
	p-value	0.0539	
	Odds Ratio	0.639	
	95% CI	0.297, 1.375	
	p-value	0.2520	
	Relative Risk	0.645	
95% CI	0.305, 1.366		
p-value	0.2523		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.025, 0.006		
p-value	0.2482		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	50 ( 7.7)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 ( 92.3)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.006	
	95% CI	0.660, 1.534	
	p-value	0.9783	
	Odds Ratio	1.301	
	95% CI	0.843, 2.007	
	p-value	0.2340	
	Relative Risk	1.278	
95% CI	0.853, 1.915		
p-value	0.2343		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.011, 0.044		
p-value	0.2325		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT:Tumour pain	Number of subjects with events, n (%) 11 ( 1.7)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%) 641 ( 98.3)	640 ( 98.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.961	
95% CI	0.406, 2.272	
p-value	0.9281	
Odds Ratio	1.098	
95% CI	0.463, 2.604	
p-value	0.8315	
Relative Risk	1.097	
95% CI	0.469, 2.564	
p-value	0.8315	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.012, 0.015	
p-value	0.8314	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	347 ( 53.2)	345 ( 53.1)
	Number of censored subjects, n (%)	305 ( 46.8)	305 ( 46.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.9 ( 1.3, 2.2)	1.6 ( 1.3, 2.0)
	Median (95%-CI)	12.7 ( 6.8, 29.3)	8.7 ( 5.5, 17.2)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.945	
	95% CI	0.814, 1.098	
	p-value	0.4589	
	Odds Ratio	1.006	
	95% CI	0.809, 1.250	
	p-value	0.9585	
	Relative Risk	1.003	
95% CI	0.905, 1.110		
p-value	0.9585		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.053, 0.056		
p-value	0.9585		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	60 ( 9.2)	52 ( 8.0)
	Number of censored subjects, n (%)	592 ( 90.8)	598 ( 92.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.040	
	95% CI	0.716, 1.510	
	p-value	0.8381	
	Odds Ratio	1.166	
	95% CI	0.790, 1.719	
	p-value	0.4395	
Relative Risk	1.150		
95% CI	0.806, 1.641		
p-value	0.4396		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.018, 0.042		
p-value	0.4390		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Dysgeusia	Number of subjects with events, n (%)	71 ( 10.9)	80 ( 12.3)
	Number of censored subjects, n (%)	581 ( 89.1)	570 ( 87.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.878	
	95% CI	0.638, 1.209	
	p-value	0.4239	
	Odds Ratio	0.871	
	95% CI	0.620, 1.223	
	p-value	0.4245	
	Relative Risk	0.885	
95% CI	0.655, 1.195		
p-value	0.4247		
Risk Difference	-0.014		
95% CI	-0.049, 0.021		
p-value	0.4242		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Headache	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	50 ( 7.7)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	600 ( 92.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.969	
	95% CI	0.661, 1.423	
	p-value	0.8741	
	Odds Ratio	1.128	
	95% CI	0.757, 1.678	
	p-value	0.5543	
	Relative Risk	1.117	
95% CI	0.775, 1.609		
p-value	0.5544		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.021, 0.039		
p-value	0.5541		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Hypoaesthesia	Number of subjects with events, n (%)	37 ( 5.7)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	615 ( 94.3)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.221	
	95% CI	0.750, 1.988	
	p-value	0.4215	
	Odds Ratio	1.288	
	95% CI	0.782, 2.121	
	p-value	0.3194	
Relative Risk	1.272		
95% CI	0.792, 2.043		
p-value	0.3197		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.012, 0.036		
p-value	0.3181		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Memory impairment	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.163	
	95% CI	0.418, 3.237	
	p-value	0.7719	
	Odds Ratio	1.672	
	95% CI	0.604, 4.627	
	p-value	0.3224	
	Relative Risk	1.662	
95% CI	0.607, 4.545		
p-value	0.3227		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.006, 0.018		
p-value	0.3169		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Neuropathy peripheral	Number of subjects with events, n (%)	77 ( 11.8)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	575 ( 88.2)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.107	
	95% CI	0.799, 1.535	
	p-value	0.5406	
	Odds Ratio	1.146	
	95% CI	0.811, 1.620	
	p-value	0.4396	
	Relative Risk	1.129	
	95% CI	0.830, 1.535	
	p-value	0.4398	
	Risk Difference	0.013	
	95% CI	-0.021, 0.048	
	p-value	0.4392	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Paraesthesia	Number of subjects with events, n (%)	42 ( 6.4)	55 ( 8.5)
	Number of censored subjects, n (%)	610 ( 93.6)	595 ( 91.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.720	
	95% CI	0.481, 1.078	
	p-value	0.1088	
	Odds Ratio	0.745	
	95% CI	0.491, 1.130	
	p-value	0.1664	
	Relative Risk	0.761	
95% CI	0.517, 1.121		
p-value	0.1668		
Risk Difference	-0.020		
95% CI	-0.049, 0.008		
p-value	0.1650		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Peripheral sensory neuropathy	Number of subjects with events, n (%)	65 ( 10.0)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	587 ( 90.0)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.927	
	95% CI	0.660, 1.304	
	p-value	0.6642	
	Odds Ratio	0.948	
	95% CI	0.662, 1.357	
	p-value	0.7694	
	Relative Risk	0.953	
	95% CI	0.690, 1.315	
	p-value	0.7694	
	Risk Difference	-0.005	
	95% CI	-0.038, 0.028	
	p-value	0.7693	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Polyneuropathy		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	11 ( 1.7)
Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	639 ( 98.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.796	
95% CI	0.329, 1.924	
p-value	0.6116	
Odds Ratio	0.813	
95% CI	0.335, 1.975	
p-value	0.6478	
Relative Risk	0.816	
95% CI	0.340, 1.955	
p-value	0.6478	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.016, 0.010	
p-value	0.6473	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Spinal cord compression	Number of subjects with events, n (%)	4 ( 0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	10 ( 1.5)
	Time to Event (Month)	648 ( 99.4)
	25%-ile (95%-CI)	640 ( 98.5)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	NE ( NE, NE)
	Hazard Ratio	NE ( NE, NE)
	95% CI	NE ( NE, NE)
	p-value	0.322
	Odds Ratio	0.101, 1.032
	95% CI	0.0447
	p-value	0.395
	Relative Risk	0.123, 1.266
	95% CI	0.1181
	p-value	0.399
	Risk Difference	0.126, 1.265
	95% CI	0.1186
	p-value	-0.009
	Risk Difference	-0.020, 0.002
	95% CI	0.1055
	p-value	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Syncope	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.998	
	95% CI	0.454, 2.195	
	p-value	0.9969	
	Odds Ratio	1.082	
	95% CI	0.490, 2.389	
	p-value	0.8461	
	Relative Risk	1.080	
95% CI	0.497, 2.349		
p-value	0.8461		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8460		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Taste disorder	Number of subjects with events, n (%)	28 ( 4.3)	23 ( 3.5)
	Number of censored subjects, n (%)	624 ( 95.7)	627 ( 96.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.200	
	95% CI	0.691, 2.084	
	p-value	0.5175	
	Odds Ratio	1.223	
	95% CI	0.697, 2.147	
	p-value	0.4827	
	Relative Risk	1.214	
	95% CI	0.707, 2.084	
	p-value	0.4828	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.014, 0.029	
	p-value	0.4819	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	120 ( 18.4)	127 ( 19.5)
	Number of censored subjects, n (%)	532 ( 81.6)	523 ( 80.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( 47.2, NE)	NE ( 27.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.872	
	95% CI	0.678, 1.120	
	p-value	0.2820	
	Odds Ratio	0.929	
	95% CI	0.704, 1.226	
	p-value	0.6020	
	Relative Risk	0.942	
95% CI	0.752, 1.179		
p-value	0.6020		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.054, 0.031		
p-value	0.6019		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Anxiety		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	17 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	633 ( 97.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.937	
95% CI	0.481, 1.828	
p-value	0.8497	
Odds Ratio	1.057	
95% CI	0.540, 2.070	
p-value	0.8712	
Relative Risk	1.056	
95% CI	0.549, 2.030	
p-value	0.8712	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.016, 0.019	
p-value	0.8712	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Depression	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	22 ( 3.4)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	628 ( 96.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.808	
	95% CI	0.440, 1.485	
	p-value	0.4923	
	Odds Ratio	0.903	
	95% CI	0.488, 1.672	
	p-value	0.7462	
	Relative Risk	0.906	
95% CI	0.500, 1.644		
p-value	0.7462		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.022, 0.016		
p-value	0.7461		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	77 ( 11.8)	81 ( 12.5)
	Number of censored subjects, n (%)	575 ( 88.2)	569 ( 87.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.899	
	95% CI	0.658, 1.230	
	p-value	0.5061	
	Odds Ratio	0.941	
	95% CI	0.674, 1.312	
	p-value	0.7188	
	Relative Risk	0.948	
95% CI	0.707, 1.270		
p-value	0.7188		
Risk Difference	-0.007		
95% CI	-0.042, 0.029		
p-value	0.7188		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	191 ( 29.3)	178 ( 27.4)
	Number of censored subjects, n (%)	461 ( 70.7)	472 ( 72.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	19.5 (16.5, 26.5)	16.2 (13.3, 21.4)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.880	
	95% CI	0.717, 1.081	
	p-value	0.2229	
	Odds Ratio	1.099	
	95% CI	0.863, 1.398	
	p-value	0.4446	
	Relative Risk	1.070	
	95% CI	0.900, 1.272	
p-value	0.4447		
Risk Difference	0.019		
95% CI	-0.030, 0.068		
p-value	0.4444		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Acute kidney injury	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.728	
	95% CI	0.308, 1.722	
	p-value	0.4678	
	Odds Ratio	0.905	
	95% CI	0.382, 2.145	
	p-value	0.8204	
	Relative Risk	0.906	
95% CI	0.388, 2.119		
p-value	0.8204		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.015, 0.012		
p-value	0.8204		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Dysuria	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.979	
	95% CI	0.574, 1.671	
	p-value	0.9390	
	Odds Ratio	1.206	
	95% CI	0.701, 2.074	
	p-value	0.4988	
	Relative Risk	1.196	
95% CI	0.712, 2.011		
p-value	0.4989		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.014, 0.029		
p-value	0.4981		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Haematuria	Number of subjects with events, n (%)	58 ( 8.9)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	594 ( 91.1)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.149	
	95% CI	0.763, 1.730	
	p-value	0.5062	
	Odds Ratio	1.530	
	95% CI	1.004, 2.331	
	p-value	0.0480	
	Relative Risk	1.483	
95% CI	1.003, 2.192		
p-value	0.0484		
Risk Difference	0.029		
95% CI	0.000, 0.057		
p-value	0.0462		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Micturition urgency	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.907	
	95% CI	0.373, 2.208	
	p-value	0.8299	
	Odds Ratio	1.222	
	95% CI	0.503, 2.969	
	p-value	0.6577	
	Relative Risk	1.218	
	95% CI	0.508, 2.921	
	p-value	0.6578	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.016	
	p-value	0.6571	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Nephrolithiasis	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	4 ( 0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	646 ( 99.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.763	
	95% CI	0.548, 5.675	
	p-value	0.3353	
	Odds Ratio	2.516	
	95% CI	0.785, 8.062	
	p-value	0.1206	
	Relative Risk	2.492	
95% CI	0.786, 7.906		
p-value	0.1210		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.002, 0.020		
p-value	0.1076		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Nocturia	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	25 ( 3.8)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	625 ( 96.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.690	
	95% CI	0.384, 1.240	
	p-value	0.2118	
	Odds Ratio	0.832	
	95% CI	0.461, 1.502	
	p-value	0.5417	
	Relative Risk	0.837	
95% CI	0.474, 1.481		
p-value	0.5417		
Risk Difference	-0.006		
95% CI	-0.026, 0.014		
p-value	0.5411		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Pollakiuria	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 4.4)	41 ( 6.3)
	Number of censored subjects, n (%)	623 ( 95.6)	609 ( 93.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.565	
	95% CI	0.349, 0.913	
	p-value	0.0181	
	Odds Ratio	0.691	
	95% CI	0.424, 1.127	
	p-value	0.1387	
Relative Risk	0.705		
95% CI	0.444, 1.120		
p-value	0.1392		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.043, 0.006		
p-value	0.1366		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Proteinuria	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.595	
	95% CI	0.945, 7.124	
	p-value	0.0550	
	Odds Ratio	3.245	
	95% CI	1.182, 8.911	
	p-value	0.0224	
Relative Risk	3.190		
95% CI	1.176, 8.657		
p-value	0.0227		
Risk Difference	0.017		
95% CI	0.003, 0.030		
p-value	0.0155		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary incontinence	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.290	
	95% CI	0.632, 2.635	
	p-value	0.4832	
	Odds Ratio	1.391	
	95% CI	0.676, 2.863	
	p-value	0.3700	
Relative Risk	1.380		
95% CI	0.682, 2.794		
p-value	0.3702		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.009, 0.024		
p-value	0.3677		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary retention	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.453	
	95% CI	0.244, 0.841	
	p-value	0.0102	
	Odds Ratio	0.559	
	95% CI	0.299, 1.043	
	p-value	0.0676	
	Relative Risk	0.570	
95% CI	0.311, 1.043		
p-value	0.0681		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.038, 0.001		
p-value	0.0640		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary tract obstruction	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	3 ( 0.5)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	647 ( 99.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.699	
	95% CI	0.745, 9.769	
	p-value	0.1159	
	Odds Ratio	3.701	
	95% CI	1.028, 13.328	
	p-value	0.0453	
	Relative Risk	3.655	
	95% CI	1.025, 13.042	
	p-value	0.0458	
	Risk Difference	0.012	
	95% CI	0.001, 0.023	
	p-value	0.0316	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	68 ( 10.4)	57 ( 8.8)
	Number of censored subjects, n (%)	584 ( 89.6)	593 ( 91.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.995	
	95% CI	0.699, 1.418	
	p-value	0.9798	
	Odds Ratio	1.211	
	95% CI	0.837, 1.754	
	p-value	0.3098	
	Relative Risk	1.189	
95% CI	0.851, 1.662		
p-value	0.3101		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.015, 0.049		
p-value	0.3090		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT:Erectile dysfunction	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.954	
	95% CI	0.420, 2.169	
	p-value	0.9107	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
95% CI	0.483, 2.447		
p-value	0.8392		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT:Gynaecomastia	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.343	
	95% CI	0.612, 2.950	
	p-value	0.4603	
	Odds Ratio	1.713	
	95% CI	0.779, 3.771	
	p-value	0.1809	
	Relative Risk	1.695	
95% CI	0.782, 3.673		
p-value	0.1813		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.005, 0.026		
p-value	0.1755		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Reproductive system and breast disorders - PT: Pelvic pain	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.551	
	95% CI	0.273, 1.111	
	p-value	0.0912	
	Odds Ratio	0.641	
	95% CI	0.316, 1.299	
	p-value	0.2173	
	Relative Risk	0.648	
	95% CI	0.325, 1.292	
	p-value	0.2176	
	Risk Difference	-0.011	
	95% CI	-0.028, 0.006	
	p-value	0.2137	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	233 ( 35.7)	229 ( 35.2)
	Number of censored subjects, n (%)	419 ( 64.3)	421 ( 64.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	3.9 ( 2.9, 5.8)	3.4 ( 2.8, 4.6)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.943	
	95% CI	0.785, 1.133	
	p-value	0.5323	
	Odds Ratio	1.022	
	95% CI	0.815, 1.283	
	p-value	0.8489	
	Relative Risk	1.014	
95% CI	0.876, 1.174		
p-value	0.8489		
Risk Difference	0.005		
95% CI	-0.047, 0.057		
p-value	0.8488		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Cough	Number of subjects with events, n (%)	86 ( 13.2)	73 ( 11.2)
	Number of censored subjects, n (%)	566 ( 86.8)	577 ( 88.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.089	
	95% CI	0.796, 1.489	
	p-value	0.5947	
	Odds Ratio	1.201	
	95% CI	0.861, 1.675	
	p-value	0.2807	
	Relative Risk	1.174	
95% CI	0.877, 1.573		
p-value	0.2810		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.016, 0.055		
p-value	0.2800		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dysphonia	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.880	
	95% CI	0.405, 1.912	
	p-value	0.7478	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.459, 2.167	
	p-value	0.9937	
	Relative Risk	0.997	
95% CI	0.466, 2.134		
p-value	0.9937		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.015, 0.015		
p-value	0.9937		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	62 ( 9.5)	72 ( 11.1)
	Number of censored subjects, n (%)	590 ( 90.5)	578 ( 88.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.807	
	95% CI	0.574, 1.135	
	p-value	0.2161	
	Odds Ratio	0.844	
	95% CI	0.589, 1.207	
	p-value	0.3523	
	Relative Risk	0.858	
	95% CI	0.622, 1.184	
	p-value	0.3526	
	Risk Difference	-0.016	
	95% CI	-0.049, 0.017	
	p-value	0.3518	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Dyspnoea exertional	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.913	
	95% CI	0.425, 1.960	
	p-value	0.8149	
	Odds Ratio	1.075	
	95% CI	0.501, 2.306	
	p-value	0.8522	
	Relative Risk	1.074	
95% CI	0.509, 2.266		
p-value	0.8522		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.014, 0.017		
p-value	0.8521		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	38 ( 5.8)	34 ( 5.2)
	Number of censored subjects, n (%)	614 ( 94.2)	616 ( 94.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.087	
	95% CI	0.684, 1.729	
	p-value	0.7231	
	Odds Ratio	1.121	
	95% CI	0.697, 1.805	
	p-value	0.6374	
	Relative Risk	1.114	
95% CI	0.711, 1.747		
p-value	0.6374		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.019, 0.031		
p-value	0.6372		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Hiccups		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.657	
95% CI	0.268, 1.607	
p-value	0.3533	
Odds Ratio	0.660	
95% CI	0.268, 1.627	
p-value	0.3670	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.273, 1.615	
p-value	0.3672	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.020, 0.007	
p-value	0.3637	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.524	
	95% CI	0.557, 4.168	
	p-value	0.4086	
	Odds Ratio	1.842	
	95% CI	0.677, 5.010	
	p-value	0.2316	
	Relative Risk	1.828	
	95% CI	0.680, 4.913	
	p-value	0.2319	
	Risk Difference	0.008	
	95% CI	-0.005, 0.020	
	p-value	0.2242	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.102	
	95% CI	0.550, 2.210	
	p-value	0.7831	
	Odds Ratio	1.133	
	95% CI	0.561, 2.289	
	p-value	0.7271	
	Relative Risk	1.130	
95% CI	0.569, 2.243		
p-value	0.7271		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.014, 0.020		
p-value	0.7269		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion	Number of subjects with events, n (%)	6 ( 0.9)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	646 ( 99.1)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.360	
	95% CI	0.136, 0.950	
	p-value	0.0316	
	Odds Ratio	0.422	
	95% CI	0.161, 1.105	
	p-value	0.0789	
	Relative Risk	0.427	
	95% CI	0.165, 1.105	
	p-value	0.0794	
	Risk Difference	-0.012	
	95% CI	-0.026, 0.001	
	p-value	0.0702	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Productive cough	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.615	
	95% CI	0.295, 1.282	
	p-value	0.1907	
	Odds Ratio	0.658	
	95% CI	0.315, 1.378	
	p-value	0.2673	
	Relative Risk	0.665	
95% CI	0.323, 1.369		
p-value	0.2676		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.026, 0.007		
p-value	0.2640		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Rhinorrhoea	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.968	
	95% CI	0.425, 2.205	
	p-value	0.9387	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
	95% CI	0.483, 2.447	
	p-value	0.8392	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.013, 0.016	
	p-value	0.8392	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	422 ( 64.7)	398 ( 61.2)
	Number of censored subjects, n (%)	230 ( 35.3)	252 ( 38.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	0.7 ( 0.7, 0.9)	0.9 ( 0.8, 1.0)
	Median (95%-CI)	2.1 ( 1.8, 2.8)	2.7 ( 2.1, 3.5)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.086	
	95% CI	0.947, 1.245	
	p-value	0.2361	
	Odds Ratio	1.162	
	95% CI	0.927, 1.455	
	p-value	0.1920	
	Relative Risk	1.057	
95% CI	0.972, 1.149		
p-value	0.1922		
Risk Difference	0.035		
95% CI	-0.017, 0.087		
p-value	0.1916		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Alopecia	Number of subjects with events, n (%)	266 ( 40.8)	264 ( 40.6)
	Number of censored subjects, n (%)	386 ( 59.2)	386 ( 59.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	1.2 ( 1.0, 1.3)	1.2 ( 1.1, 1.3)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.017	
	95% CI	0.858, 1.206	
	p-value	0.8422	
	Odds Ratio	1.008	
	95% CI	0.808, 1.257	
	p-value	0.9467	
	Relative Risk	1.004	
95% CI	0.881, 1.145		
p-value	0.9467		
Risk Difference	0.002		
95% CI	-0.052, 0.055		
p-value	0.9467		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dermatitis	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.785	
	95% CI	0.607, 5.254	
	p-value	0.2859	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.685, 5.801		
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Dry skin	Number of subjects with events, n (%)	48 ( 7.4)	35 ( 5.4)
	Number of censored subjects, n (%)	604 ( 92.6)	615 ( 94.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.280	
	95% CI	0.827, 1.983	
	p-value	0.2666	
	Odds Ratio	1.396	
	95% CI	0.890, 2.190	
	p-value	0.1458	
	Relative Risk	1.367	
95% CI	0.897, 2.085		
p-value	0.1462		
Risk Difference	0.020		
95% CI	-0.007, 0.046		
p-value	0.1438		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Eczema	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.169	
	95% CI	0.774, 6.075	
	p-value	0.1314	
	Odds Ratio	2.831	
	95% CI	1.014, 7.905	
	p-value	0.0470	
	Relative Risk	2.791	
95% CI	1.011, 7.705		
p-value	0.0475		
Risk Difference	0.014		
95% CI	0.001, 0.027		
p-value	0.0377		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Erythema	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.998	
	95% CI	0.540, 1.844	
	p-value	0.9937	
	Odds Ratio	1.048	
	95% CI	0.563, 1.953	
	p-value	0.8818	
	Relative Risk	1.047	
95% CI	0.573, 1.912		
p-value	0.8818		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.018, 0.020		
p-value	0.8818		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Hyperhidrosis	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.122	
	95% CI	0.876, 5.143	
	p-value	0.0880	
	Odds Ratio	2.459	
	95% CI	1.013, 5.970	
	p-value	0.0468	
	Relative Risk	2.421	
	95% CI	1.011, 5.799	
	p-value	0.0472	
	Risk Difference	0.015	
	95% CI	0.001, 0.030	
	p-value	0.0397	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail discolouration	Number of subjects with events, n (%)	50 ( 7.7)	52 ( 8.0)
	Number of censored subjects, n (%)	602 ( 92.3)	598 ( 92.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.962	
	95% CI	0.653, 1.419	
	p-value	0.8462	
	Odds Ratio	0.955	
	95% CI	0.637, 1.431	
	p-value	0.8240	
	Relative Risk	0.959	
95% CI	0.660, 1.392		
p-value	0.8240		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.033, 0.026		
p-value	0.8240		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail disorder	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.702	
	95% CI	0.355, 1.390	
	p-value	0.3074	
	Odds Ratio	0.691	
	95% CI	0.346, 1.381	
	p-value	0.2954	
	Relative Risk	0.698	
	95% CI	0.356, 1.370	
	p-value	0.2957	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.027, 0.008	
	p-value	0.2928	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail ridging	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.838	
	95% CI	0.431, 1.630	
	p-value	0.6013	
	Odds Ratio	0.835	
	95% CI	0.426, 1.639	
	p-value	0.6012	
	Relative Risk	0.840	
95% CI	0.436, 1.618		
p-value	0.6013		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.022, 0.013		
p-value	0.6008		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Nail toxicity	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.369	
	95% CI	0.520, 3.602	
	p-value	0.5231	
	Odds Ratio	1.431	
	95% CI	0.541, 3.782	
	p-value	0.4701	
	Relative Risk	1.424	
	95% CI	0.545, 3.719	
	p-value	0.4702	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.008, 0.017	
	p-value	0.4676	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Onycholysis	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.011	
	95% CI	0.755, 5.358	
	p-value	0.1538	
	Odds Ratio	2.013	
	95% CI	0.751, 5.395	
	p-value	0.1645	
	Relative Risk	1.994	
95% CI	0.753, 5.280		
p-value	0.1649		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.003, 0.022		
p-value	0.1558		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Onychomadesis	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	12 ( 1.8)
	Time to Event (Month)	635 ( 97.4)
	25%-ile (95%-CI)	638 ( 98.2)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis	NE ( NE, NE)
	Hazard Ratio	NE ( NE, NE)
	95% CI	NE ( NE, NE)
	p-value	NE ( NE, NE)
	Odds Ratio	
	95% CI	
	p-value	
	Relative Risk	
	95% CI	
	p-value	
	Risk Difference	
	95% CI	
	p-value	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	18 ( 2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	632 ( 97.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.888	
	95% CI	0.453, 1.741	
	p-value	0.7290	
	Odds Ratio	0.883	
	95% CI	0.446, 1.748	
	p-value	0.7215	
	Relative Risk	0.886	
	95% CI	0.456, 1.722	
	p-value	0.7215	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.020, 0.014	
	p-value	0.7214	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Pruritus	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 6.9)	52 ( 8.0)
	Number of censored subjects, n (%)	607 ( 93.1)	598 ( 92.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.771	
	95% CI	0.516, 1.150	
	p-value	0.2018	
	Odds Ratio	0.853	
	95% CI	0.563, 1.291	
	p-value	0.4509	
	Relative Risk	0.863	
95% CI	0.588, 1.267		
p-value	0.4510		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.040, 0.018		
p-value	0.4505		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Rash	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	46 ( 7.1)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	604 ( 92.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.082	
	95% CI	0.727, 1.610	
	p-value	0.6979	
	Odds Ratio	1.138	
	95% CI	0.753, 1.719	
	p-value	0.5391	
	Relative Risk	1.127	
95% CI	0.769, 1.651		
p-value	0.5392		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.020, 0.038		
p-value	0.5388		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Rash maculo-papular	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.130	
	95% CI	0.614, 2.080	
	p-value	0.6929	
	Odds Ratio	1.214	
	95% CI	0.655, 2.252	
	p-value	0.5376	
	Relative Risk	1.207	
95% CI	0.664, 2.194		
p-value	0.5377		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.013, 0.025		
p-value	0.5369		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Skin exfoliation	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	5 ( 0.8)
	Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	645 ( 99.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.959	
	95% CI	0.669, 5.735	
	p-value	0.2113	
	Odds Ratio	2.009	
	95% CI	0.683, 5.911	
	p-value	0.2050	
Relative Risk	1.994		
95% CI	0.685, 5.801		
p-value	0.2054		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.004, 0.019		
p-value	0.1957		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Surgical and medical procedures	Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	6 ( 0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	644 ( 99.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.652	
	95% CI	0.625, 4.368	
	p-value	0.3067	
	Odds Ratio	2.184	
	95% CI	0.825, 5.781	
	p-value	0.1159	
	Relative Risk	2.160	
	95% CI	0.826, 5.648	
p-value	0.1163		
Risk Difference	0.011		
95% CI	-0.002, 0.024		
p-value	0.1066		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	247 ( 37.9)	235 ( 36.2)
	Number of censored subjects, n (%)	405 ( 62.1)	415 ( 63.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	5.2 ( 3.2, 7.3)	4.5 ( 2.8, 5.7)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.962	
	95% CI	0.804, 1.150	
	p-value	0.6675	
	Odds Ratio	1.077	
	95% CI	0.860, 1.349	
	p-value	0.5181	
	Relative Risk	1.048	
	95% CI	0.909, 1.207	
p-value	0.5182		
Risk Difference	0.017		
95% CI	-0.035, 0.070		
p-value	0.5180		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Flushing		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	24 ( 3.7)
Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	626 ( 96.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.703	
95% CI	0.378, 1.308	
p-value	0.2630	
Odds Ratio	0.698	
95% CI	0.372, 1.312	
p-value	0.2647	
Relative Risk	0.706	
95% CI	0.383, 1.302	
p-value	0.2650	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.030, 0.008	
p-value	0.2622	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hot flush	Number of subjects with events, n (%)	127 ( 19.5)	122 ( 18.8)
	Number of censored subjects, n (%)	525 ( 80.5)	528 ( 81.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (37.9, NE)	NE (21.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.958	
	95% CI	0.746, 1.229	
	p-value	0.7339	
	Odds Ratio	1.047	
	95% CI	0.794, 1.380	
	p-value	0.7449	
	Relative Risk	1.038	
95% CI	0.830, 1.298		
p-value	0.7449		
Risk Difference	0.007		
95% CI	-0.036, 0.050		
p-value	0.7449		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	85 ( 13.0)	61 ( 9.4)
	Number of censored subjects, n (%)	567 ( 87.0)	589 ( 90.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.141	
	95% CI	0.819, 1.589	
	p-value	0.4346	
	Odds Ratio	1.448	
	95% CI	1.022, 2.051	
	p-value	0.0375	
	Relative Risk	1.389	
95% CI	1.018, 1.895		
p-value	0.0380		
Risk Difference	0.037		
95% CI	0.002, 0.071		
p-value	0.0364		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypotension		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	25 ( 3.8)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	625 ( 96.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.834	
95% CI	0.470, 1.482	
p-value	0.5357	
Odds Ratio	0.873	
95% CI	0.487, 1.565	
p-value	0.6483	
Relative Risk	0.877	
95% CI	0.500, 1.540	
p-value	0.6483	
Risk Difference	-0.005	
95% CI	-0.025, 0.016	
p-value	0.6481	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Phlebitis		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 2.6)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	635 ( 97.4)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.571, 2.288	
p-value	0.7061	
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.561, 2.289	
p-value	0.7271	
Relative Risk	1.130	
95% CI	0.569, 2.243	
p-value	0.7271	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.014, 0.020	
p-value	0.7269	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Eye disorders - PT:Cataract	Extent of Disease (eCRF)						0.9999
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	16/518 ( 3.1)	6/518 ( 1.2)	2.169	( 0.846, 5.562)	0.0987	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	3/111 ( 2.7)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3219
	ALP < ULN	11/290 ( 3.8)	5/288 ( 1.7)	1.811	( 0.628, 5.223)	0.2645	
	ALP >= ULN	8/362 ( 2.2)	1/362 ( 0.3)	6.646	( 0.828, 53.380)	0.0398	
	Age (years)						0.9829
	<65	2/243 ( 0.8)	0/232 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	65-74	8/303 ( 2.6)	3/305 ( 1.0)	2.120	( 0.561, 8.009)	0.2567	
	>=75	9/106 ( 8.5)	3/113 ( 2.7)	2.803	( 0.754, 10.412)	0.1083	
	Race						0.8333
	White	9/345 ( 2.6)	2/331 ( 0.6)	3.447	( 0.742, 16.017)	0.0930	
	Asian	6/232 ( 2.6)	4/243 ( 1.6)	1.296	( 0.364, 4.621)	0.6880	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9591
	North America	5/125 ( 4.0)	2/117 ( 1.7)	1.789	( 0.344, 9.305)	0.4831	
	Asia Pacific	6/230 ( 2.6)	4/242 ( 1.7)	1.317	( 0.370, 4.692)	0.6699	
	Rest of the World	8/297 ( 2.7)	0/291 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	PSA at Baseline						0.7924
	PSA < median	13/316 ( 4.1)	4/333 ( 1.2)	2.791	( 0.908, 8.581)	0.0615	
	PSA >= median	6/336 ( 1.8)	2/316 ( 0.6)	2.267	( 0.454, 11.313)	0.3053	
	ECOG at Baseline						0.9077
	0	15/466 ( 3.2)	5/461 ( 1.1)	2.517	( 0.912, 6.946)	0.0649	
	1	4/186 ( 2.2)	1/187 ( 0.5)	2.550	( 0.283, 22.979)	0.3872	
	Gleason score						0.9908
	<8	3/122 ( 2.5)	0/118 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	16/506 ( 3.2)	6/512 ( 1.2)	2.070	( 0.807, 5.312)	0.1222	
	Metastases at initial diagnosis						0.9885
	Yes	14/559 ( 2.5)	6/562 ( 1.1)	1.829	( 0.700, 4.778)	0.2109	
	No	5/ 86 ( 5.8)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.9487
	Yes	16/498 ( 3.2)	5/506 ( 1.0)	2.545	( 0.929, 6.976)	0.0600	
	No	3/154 ( 1.9)	1/144 ( 0.7)	2.418	( 0.251, 23.308)	0.4305	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.1.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Eye disorders - PT:Cataract	High risk disease						0.9763
	Yes	16/453 ( 3.5)	5/457 ( 1.1)	2.447	( 0.892, 6.710)	0.0725	
	No	3/199 ( 1.5)	1/193 ( 0.5)	2.673	( 0.278, 25.725)	0.3757	
	Concomitant statin use						0.9895
Yes	10/469 ( 2.1)	6/480 ( 1.3)	1.387	( 0.502, 3.837)	0.5262		
No	9/183 ( 4.9)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain lower	Extent of Disease (eCRF)						0.9999
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	2/518 ( 0.4)	9/518 ( 1.7)	0.172	( 0.037, 0.807)	0.0120	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	4/117 ( 3.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	7/288 ( 2.4)				
	ALP >= ULN	1/362 ( 0.3)	6/362 ( 1.7)				
	Age (years)						0.9999
	<65	0/243 ( 0.0)	4/232 ( 1.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	65-74	3/303 ( 1.0)	8/305 ( 2.6)	0.324	( 0.085, 1.233)	0.0823	
	>=75	0/106 ( 0.0)	1/113 ( 0.9)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						
	White	2/345 ( 0.6)	7/331 ( 2.1)				
	Asian	0/232 ( 0.0)	5/243 ( 2.1)				
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	0/ 28 ( 0.0)				
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)				
	Geographical region						
	North America	2/125 ( 1.6)	4/117 ( 3.4)				
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	5/242 ( 2.1)				
	Rest of the World	1/297 ( 0.3)	4/291 ( 1.4)				
	PSA at Baseline						
	PSA < median	2/316 ( 0.6)	7/333 ( 2.1)				
	PSA >= median	1/336 ( 0.3)	6/316 ( 1.9)				
	ECOG at Baseline						0.9495
	0	2/466 ( 0.4)	9/461 ( 2.0)	0.163	( 0.035, 0.766)	0.0092	
	1	1/186 ( 0.5)	4/187 ( 2.1)	0.238	( 0.027, 2.127)	0.1621	
	Gleason score						0.9935
	<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	3/506 ( 0.6)	10/512 ( 2.0)	0.242	( 0.066, 0.890)	0.0210	
	Metastases at initial diagnosis						0.9996
	Yes	3/559 ( 0.5)	13/562 ( 2.3)	0.182	( 0.051, 0.645)	0.0032	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.1038
	Yes	1/498 ( 0.2)	11/506 ( 2.2)	0.070	( 0.009, 0.548)	0.0010	
	No	2/154 ( 1.3)	2/144 ( 1.4)	0.815	( 0.113, 5.861)	0.8384	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Abdominal pain lower	High risk disease						0.7174
	Yes	2/453 ( 0.4)	10/457 ( 2.2)	0.154	( 0.033, 0.714)	0.0064	
	No	1/199 ( 0.5)	3/193 ( 1.6)	0.273	( 0.028, 2.655)	0.2315	
	Concomitant statin use						
	Yes	1/469 ( 0.2)	7/480 ( 1.5)				
	No	2/183 ( 1.1)	6/170 ( 3.5)				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Face oedema	Extent of Disease (eCRF)						0.9969
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	8/518 ( 1.5)	2.154	( 0.934, 4.966)	0.0651	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)	1.943	( 0.176, 21.476)	0.5811	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.6127
	ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	3/288 ( 1.0)	2.953	( 0.799, 10.917)	0.0885	
	ALP >= ULN	12/362 ( 3.3)	6/362 ( 1.7)	1.805	( 0.673, 4.839)	0.2341	
	Age (years)						0.4937
	<65	10/243 ( 4.1)	2/232 ( 0.9)	4.385	( 0.958, 20.081)	0.0375	
	65-74	11/303 ( 3.6)	7/305 ( 2.3)	1.542	( 0.597, 3.983)	0.3678	
	>=75	0/106 ( 0.0)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						0.9999
	White	6/345 ( 1.7)	2/331 ( 0.6)	2.514	( 0.504, 12.549)	0.2449	
	Asian	15/232 ( 6.5)	6/243 ( 2.5)	2.607	( 1.011, 6.727)	0.0396	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.3676
	North America	2/125 ( 1.6)	3/117 ( 2.6)	0.520	( 0.085, 3.196)	0.4735	
	Asia Pacific	15/230 ( 6.5)	6/242 ( 2.5)	2.625	( 1.018, 6.773)	0.0381	
	Rest of the World	4/297 ( 1.3)	0/291 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	PSA at Baseline						0.1162
	PSA < median	9/316 ( 2.8)	7/333 ( 2.1)	1.232	( 0.457, 3.322)	0.6799	
	PSA >= median	12/336 ( 3.6)	2/316 ( 0.6)	5.675	( 1.270, 25.360)	0.0102	
	ECOG at Baseline						0.7492
	0	15/466 ( 3.2)	7/461 ( 1.5)	2.042	( 0.830, 5.020)	0.1122	
	1	6/186 ( 3.2)	2/187 ( 1.1)	2.727	( 0.548, 13.556)	0.2015	
	Gleason score						0.9873
	<8	1/122 ( 0.8)	0/118 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	19/506 ( 3.8)	7/512 ( 1.4)	2.592	( 1.087, 6.182)	0.0259	
	Metastases at initial diagnosis						0.9882
	Yes	19/559 ( 3.4)	9/562 ( 1.6)	2.020	( 0.912, 4.476)	0.0769	
	No	1/ 86 ( 1.2)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.2487
	Yes	14/498 ( 2.8)	8/506 ( 1.6)	1.659	( 0.694, 3.969)	0.2501	
	No	7/154 ( 4.5)	1/144 ( 0.7)	6.495	( 0.798, 52.849)	0.0440	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Face oedema	High risk disease						0.5600
	Yes	14/453 ( 3.1)	7/457 ( 1.5)	1.878	( 0.755, 4.668)	0.1683	
	No	7/199 ( 3.5)	2/193 ( 1.0)	3.343	( 0.693, 16.113)	0.1105	
	Concomitant statin use						0.6349
	Yes	17/469 ( 3.6)	8/480 ( 1.7)	2.073	( 0.893, 4.815)	0.0829	
	No	4/183 ( 2.2)	1/170 ( 0.6)	3.367	( 0.374, 30.273)	0.2502	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Gait disturbance	Extent of Disease (eCRF)						1.0000
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	9/518 ( 1.7)	0.445	( 0.148, 1.338)	0.1390	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	4/117 ( 3.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3774
	ALP < ULN	3/290 ( 1.0)	5/288 ( 1.7)	0.434	( 0.102, 1.848)	0.2460	
	ALP >= ULN	2/362 ( 0.6)	8/362 ( 2.2)	0.199	( 0.041, 0.952)	0.0257	
	Age (years)						
	<65	0/243 ( 0.0)	2/232 ( 0.9)				
	65-74	4/303 ( 1.3)	5/305 ( 1.6)				
	>=75	1/106 ( 0.9)	6/113 ( 5.3)				
	Race						0.9986
	White	4/345 ( 1.2)	10/331 ( 3.0)	0.301	( 0.093, 0.968)	0.0330	
	Asian	0/232 ( 0.0)	1/243 ( 0.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	2/ 28 ( 7.1)	0.401	( 0.036, 4.457)	0.4415	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9956
	North America	3/125 ( 2.4)	7/117 ( 6.0)	0.297	( 0.076, 1.168)	0.0660	
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	1/242 ( 0.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	Rest of the World	2/297 ( 0.7)	5/291 ( 1.7)	0.328	( 0.063, 1.704)	0.1634	
	PSA at Baseline						0.3994
	PSA < median	4/316 ( 1.3)	8/333 ( 2.4)	0.412	( 0.123, 1.376)	0.1368	
	PSA >= median	1/336 ( 0.3)	5/316 ( 1.6)	0.146	( 0.017, 1.290)	0.0475	
	ECOG at Baseline						0.9279
	0	2/466 ( 0.4)	5/461 ( 1.1)	0.323	( 0.062, 1.684)	0.1583	
	1	3/186 ( 1.6)	8/187 ( 4.3)	0.273	( 0.072, 1.039)	0.0421	
	Gleason score						0.1747
	<8	3/122 ( 2.5)	3/118 ( 2.5)	0.873	( 0.176, 4.341)	0.8689	
	>=8	2/506 ( 0.4)	9/512 ( 1.8)	0.152	( 0.032, 0.719)	0.0068	
	Metastases at initial diagnosis						0.9785
	Yes	3/559 ( 0.5)	10/562 ( 1.8)	0.211	( 0.057, 0.777)	0.0103	
	No	1/ 86 ( 1.2)	3/ 82 ( 3.7)	0.312	( 0.032, 2.995)	0.2854	
	High volume disease						0.9867
	Yes	3/498 ( 0.6)	13/506 ( 2.6)	0.172	( 0.048, 0.611)	0.0022	
	No	2/154 ( 1.3)	0/144 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Gait disturbance	High risk disease						0.0763
	Yes	1/453 ( 0.2)	9/457 ( 2.0)	0.076	( 0.009, 0.613)	0.0021	
	No	4/199 ( 2.0)	4/193 ( 2.1)	0.817	( 0.203, 3.287)	0.7752	
	Concomitant statin use						0.8753
	Yes	2/469 ( 0.4)	5/480 ( 1.0)	0.290	( 0.055, 1.535)	0.1233	
	No	3/183 ( 1.6)	8/170 ( 4.7)	0.288	( 0.076, 1.091)	0.0512	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Immune system disorders	Extent of Disease (eCRF)						
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	0.5752
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	22/518 ( 4.2)	5/518 ( 1.0)	4.075	( 1.540, 10.782)	0.0022	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	3/117 ( 2.6)	1.432	( 0.340, 6.040)	0.6226	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						
	ALP < ULN	12/290 ( 4.1)	4/288 ( 1.4)	2.775	( 0.893, 8.617)	0.0654	0.9648
	ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	5/362 ( 1.4)	2.612	( 0.943, 7.236)	0.0553	
	Age (years)						
	<65	11/243 ( 4.5)	4/232 ( 1.7)	2.229	( 0.705, 7.053)	0.1616	0.9982
	65-74	13/303 ( 4.3)	5/305 ( 1.6)	2.425	( 0.863, 6.818)	0.0827	
	>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						
	White	20/345 ( 5.8)	3/331 ( 0.9)	5.812	( 1.722, 19.615)	0.0013	0.4039
	Asian	7/232 ( 3.0)	5/243 ( 2.1)	1.293	( 0.408, 4.093)	0.6616	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						
	North America	6/125 ( 4.8)	3/117 ( 2.6)	1.641	( 0.407, 6.622)	0.4823	0.1676
	Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	5/242 ( 2.1)	1.309	( 0.414, 4.141)	0.6463	
	Rest of the World	14/297 ( 4.7)	1/291 ( 0.3)	12.585	( 1.651, 95.950)	0.0017	
	PSA at Baseline						
	PSA < median	16/316 ( 5.1)	4/333 ( 1.2)	3.809	( 1.270, 11.419)	0.0103	0.3363
	PSA >= median	11/336 ( 3.3)	5/316 ( 1.6)	1.863	( 0.644, 5.396)	0.2437	
	ECOG at Baseline						
	0	23/466 ( 4.9)	9/461 ( 2.0)	2.296	( 1.059, 4.976)	0.0303	0.9879
	1	4/186 ( 2.2)	0/187 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Gleason score						
	<8	2/122 ( 1.6)	3/118 ( 2.5)	0.521	( 0.086, 3.165)	0.4712	0.0772
	>=8	23/506 ( 4.5)	6/512 ( 1.2)	3.583	( 1.456, 8.818)	0.0030	
	Metastases at initial diagnosis						
	Yes	24/559 ( 4.3)	8/562 ( 1.4)	2.686	( 1.203, 5.997)	0.0122	0.9715
	No	3/ 86 ( 3.5)	1/ 82 ( 1.2)	2.684	( 0.278, 25.902)	0.3743	
	High volume disease						
	Yes	17/498 ( 3.4)	5/506 ( 1.0)	2.968	( 1.090, 8.083)	0.0257	0.6538
	No	10/154 ( 6.5)	4/144 ( 2.8)	2.256	( 0.707, 7.204)	0.1579	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Immune system disorders	High risk disease						
	Yes	19/453 ( 4.2)	3/457 ( 0.7)	5.427	( 1.600, 18.405)	0.0023	0.0552
	No	8/199 ( 4.0)	6/193 ( 3.1)	1.255	( 0.435, 3.624)	0.6735	
	Concomitant statin use						
Yes	20/469 ( 4.3)	9/480 ( 1.9)	2.011	( 0.912, 4.435)	0.0775	0.9871	
No	7/183 ( 3.8)	0/170 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Infections and infestations - Extent of Disease (eCRF)							0.9091
PT:Cellulitis							
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	3/518 ( 0.6)	9/518 ( 1.7)	0.315	( 0.085, 1.165)	0.0675	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	4/117 ( 3.4)	0.383	( 0.069, 2.114)	0.2533	
ALP Stratification Factor (eCRF)							
	ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	8/288 ( 2.8)				
	ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	5/362 ( 1.4)				
Age (years)							
	<65	3/243 ( 1.2)	6/232 ( 2.6)				
	65-74	1/303 ( 0.3)	4/305 ( 1.3)				
	>=75	1/106 ( 0.9)	3/113 ( 2.7)				
Race							
	White	2/345 ( 0.6)	7/331 ( 2.1)				
	Asian	3/232 ( 1.3)	5/243 ( 2.1)				
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)				
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)				
Geographical region							
	North America	1/125 ( 0.8)	6/117 ( 5.1)				
	Asia Pacific	3/230 ( 1.3)	5/242 ( 2.1)				
	Rest of the World	1/297 ( 0.3)	2/291 ( 0.7)				
PSA at Baseline							0.1040
	PSA < median	1/316 ( 0.3)	9/333 ( 2.7)	0.103	( 0.013, 0.821)	0.0087	
	PSA >= median	4/336 ( 1.2)	4/316 ( 1.3)	0.736	( 0.181, 2.991)	0.6670	
ECOG at Baseline							0.2986
	0	4/466 ( 0.9)	7/461 ( 1.5)	0.502	( 0.146, 1.729)	0.2658	
	1	1/186 ( 0.5)	6/187 ( 3.2)	0.121	( 0.014, 1.020)	0.0215	
Gleason score							0.9916
	<8	0/122 ( 0.0)	3/118 ( 2.5)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	5/506 ( 1.0)	9/512 ( 1.8)	0.491	( 0.163, 1.479)	0.1973	
Metastases at initial diagnosis							0.9901
	Yes	5/559 ( 0.9)	11/562 ( 2.0)	0.394	( 0.136, 1.142)	0.0757	
	No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)	NE	( NE, NE)	NE	
High volume disease							0.9908
	Yes	5/498 ( 1.0)	8/506 ( 1.6)	0.512	( 0.165, 1.586)	0.2378	
	No	0/154 ( 0.0)	5/144 ( 3.5)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.1.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Infections and infestations - High risk disease							0.9895
PT:Cellulitis							
	Yes	5/453 ( 1.1)	7/457 ( 1.5)	0.613	( 0.192, 1.952)	0.4031	
	No	0/199 ( 0.0)	6/193 ( 3.1)	NE	( NE, NE)	NE	
Concomitant statin use							0.8343
	Yes	4/469 ( 0.9)	11/480 ( 2.3)	0.302	( 0.095, 0.960)	0.0320	
	No	1/183 ( 0.5)	2/170 ( 1.2)	0.416	( 0.037, 4.637)	0.4623	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	Extent of Disease (eCRF)						0.9988
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	1/ 15 ( 6.7)	0.630	( 0.039, 10.077)	0.7418	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	18/518 ( 3.5)	27/518 ( 5.2)	0.539	( 0.295, 0.984)	0.0410	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	8/117 ( 6.8)	0.575	( 0.187, 1.769)	0.3288	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9742
	ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	14/288 ( 4.9)	0.524	( 0.225, 1.219)	0.1274	
	ALP >= ULN	15/362 ( 4.1)	22/362 ( 6.1)	0.557	( 0.287, 1.082)	0.0799	
	Age (years)						0.9134
	<65	8/243 ( 3.3)	12/232 ( 5.2)	0.534	( 0.217, 1.313)	0.1649	
	65-74	11/303 ( 3.6)	15/305 ( 4.9)	0.585	( 0.266, 1.286)	0.1774	
	>=75	5/106 ( 4.7)	9/113 ( 8.0)	0.500	( 0.165, 1.518)	0.2128	
	Race						0.7122
	White	12/345 ( 3.5)	20/331 ( 6.0)	0.451	( 0.219, 0.929)	0.0270	
	Asian	9/232 ( 3.9)	10/243 ( 4.1)	0.814	( 0.329, 2.017)	0.6571	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	3/ 28 ( 10.7)	0.313	( 0.032, 3.028)	0.2892	
	Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	3/ 48 ( 6.3)	0.637	( 0.106, 3.816)	0.6182	
	Geographical region						0.2813
	North America	10/125 ( 8.0)	12/117 ( 10.3)	0.684	( 0.293, 1.594)	0.3764	
	Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	10/242 ( 4.1)	0.825	( 0.333, 2.043)	0.6780	
	Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.257	( 0.091, 0.723)	0.0058	
	PSA at Baseline						0.2623
	PSA < median	16/316 ( 5.1)	20/333 ( 6.0)	0.699	( 0.360, 1.354)	0.2861	
	PSA >= median	8/336 ( 2.4)	16/316 ( 5.1)	0.395	( 0.167, 0.931)	0.0282	
	ECOG at Baseline						0.9091
	0	12/466 ( 2.6)	19/461 ( 4.1)	0.532	( 0.257, 1.101)	0.0841	
	1	12/186 ( 6.5)	17/187 ( 9.1)	0.553	( 0.261, 1.168)	0.1153	
	Gleason score						0.2771
	<8	3/122 ( 2.5)	8/118 ( 6.8)	0.312	( 0.082, 1.184)	0.0709	
	>=8	21/506 ( 4.2)	26/512 ( 5.1)	0.665	( 0.372, 1.189)	0.1656	
	Metastases at initial diagnosis						0.2008
	Yes	19/559 ( 3.4)	32/562 ( 5.7)	0.493	( 0.278, 0.874)	0.0136	
	No	5/ 86 ( 5.8)	3/ 82 ( 3.7)	1.321	( 0.312, 5.582)	0.7045	
	High volume disease						0.8211
	Yes	20/498 ( 4.0)	31/506 ( 6.1)	0.534	( 0.303, 0.943)	0.0280	
	No	4/154 ( 2.6)	5/144 ( 3.5)	0.638	( 0.170, 2.394)	0.5018	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Investigations - PT:Weight decreased	High risk disease						0.2774
	Yes	19/453 ( 4.2)	24/457 ( 5.3)	0.661	( 0.360, 1.213)	0.1784	
	No	5/199 ( 2.5)	12/193 ( 6.2)	0.335	( 0.117, 0.959)	0.0325	
	Concomitant statin use						0.5577
	Yes	14/469 ( 3.0)	19/480 ( 4.0)	0.637	( 0.318, 1.277)	0.2000	
	No	10/183 ( 5.5)	17/170 ( 10.0)	0.451	( 0.205, 0.990)	0.0417	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	Extent of Disease (eCRF)						0.9025
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	2/ 23 ( 8.7)	1/ 15 ( 6.7)	1.253	( 0.114, 13.820)	0.8536	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	96/518 ( 18.5)	66/518 ( 12.7)	1.440	( 1.052, 1.972)	0.0221	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	23/111 ( 20.7)	19/117 ( 16.2)	1.208	( 0.656, 2.224)	0.5440	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1057
	ALP < ULN	59/290 ( 20.3)	33/288 ( 11.5)	1.784	( 1.164, 2.734)	0.0070	
	ALP >= ULN	62/362 ( 17.1)	53/362 ( 14.6)	1.112	( 0.770, 1.608)	0.5698	
	Age (years)						0.0413
	<65	30/243 ( 12.3)	17/232 ( 7.3)	1.621	( 0.892, 2.944)	0.1095	
	65-74	73/303 ( 24.1)	44/305 ( 14.4)	1.699	( 1.168, 2.472)	0.0050	
	>=75	18/106 ( 17.0)	25/113 ( 22.1)	0.712	( 0.387, 1.308)	0.2705	
	Race						0.7817
	White	49/345 ( 14.2)	37/331 ( 11.2)	1.188	( 0.774, 1.823)	0.4311	
	Asian	60/232 ( 25.9)	43/243 ( 17.7)	1.497	( 1.011, 2.216)	0.0424	
	Black or African American	5/ 26 ( 19.2)	3/ 28 ( 10.7)	1.565	( 0.366, 6.703)	0.5428	
	Other or not reported	7/ 49 ( 14.3)	3/ 48 ( 6.3)	2.387	( 0.617, 9.237)	0.1927	
	Geographical region						0.6016
	North America	25/125 ( 20.0)	21/117 ( 17.9)	1.053	( 0.588, 1.887)	0.8619	
	Asia Pacific	60/230 ( 26.1)	43/242 ( 17.8)	1.507	( 1.018, 2.231)	0.0390	
	Rest of the World	36/297 ( 12.1)	22/291 ( 7.6)	1.506	( 0.884, 2.566)	0.1288	
	PSA at Baseline						0.1671
	PSA < median	69/316 ( 21.8)	44/333 ( 13.2)	1.651	( 1.130, 2.412)	0.0088	
	PSA >= median	52/336 ( 15.5)	42/316 ( 13.3)	1.121	( 0.745, 1.686)	0.5821	
	ECOG at Baseline						0.7446
	0	82/466 ( 17.6)	56/461 ( 12.1)	1.460	( 1.039, 2.053)	0.0281	
	1	39/186 ( 21.0)	29/187 ( 15.5)	1.203	( 0.741, 1.954)	0.4538	
	Gleason score						0.2572
	<8	15/122 ( 12.3)	14/118 ( 11.9)	0.973	( 0.468, 2.021)	0.9410	
	>=8	103/506 ( 20.4)	65/512 ( 12.7)	1.587	( 1.163, 2.167)	0.0033	
	Metastases at initial diagnosis						0.2737
	Yes	101/559 ( 18.1)	75/562 ( 13.3)	1.316	( 0.975, 1.776)	0.0715	
	No	18/ 86 ( 20.9)	8/ 82 ( 9.8)	2.199	( 0.955, 5.062)	0.0573	
	High volume disease						0.0589
	Yes	93/498 ( 18.7)	76/506 ( 15.0)	1.203	( 0.887, 1.631)	0.2339	
	No	28/154 ( 18.2)	10/144 ( 6.9)	2.657	( 1.290, 5.472)	0.0058	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Decreased appetite	High risk disease						0.1219
	Yes	97/453 ( 21.4)	62/457 ( 13.6)	1.544	( 1.122, 2.127)	0.0072	
	No	24/199 ( 12.1)	24/193 ( 12.4)	0.953	( 0.541, 1.680)	0.8680	
	Concomitant statin use						0.0539
	Yes	84/469 ( 17.9)	51/480 ( 10.6)	1.697	( 1.198, 2.404)	0.0026	
	No	37/183 ( 20.2)	35/170 ( 20.6)	0.917	( 0.576, 1.458)	0.7138	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	Extent of Disease (eCRF)						0.8781
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	7/518 ( 1.4)	18/518 ( 3.5)	0.278	( 0.115, 0.670)	0.0024	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	5/117 ( 4.3)	0.164	( 0.019, 1.421)	0.0623	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1160
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	14/288 ( 4.9)	0.109	( 0.025, 0.484)	0.0004	
	ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	9/362 ( 2.5)	0.444	( 0.155, 1.273)	0.1215	
	Age (years)						0.8090
	<65	4/243 ( 1.6)	8/232 ( 3.4)	0.322	( 0.096, 1.079)	0.0535	
	65-74	3/303 ( 1.0)	11/305 ( 3.6)	0.211	( 0.058, 0.765)	0.0093	
	>=75	1/106 ( 0.9)	4/113 ( 3.5)	0.173	( 0.019, 1.608)	0.0854	
	Race						0.9211
	White	6/345 ( 1.7)	13/331 ( 3.9)	0.318	( 0.120, 0.845)	0.0156	
	Asian	0/232 ( 0.0)	8/243 ( 3.3)	NE	( NE, NE)	NE	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	0.577	( 0.033, 10.254)	0.7055	
	Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	1/ 48 ( 2.1)	0.688	( 0.042, 11.241)	0.7916	
	Geographical region						0.9998
	North America	5/125 ( 4.0)	9/117 ( 7.7)	0.366	( 0.121, 1.113)	0.0658	
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	8/242 ( 3.3)	NE	( NE, NE)	NE	
	Rest of the World	3/297 ( 1.0)	6/291 ( 2.1)	0.336	( 0.083, 1.357)	0.1087	
	PSA at Baseline						0.1096
	PSA < median	3/316 ( 0.9)	17/333 ( 5.1)	0.134	( 0.039, 0.462)	0.0002	
	PSA >= median	5/336 ( 1.5)	6/316 ( 1.9)	0.579	( 0.174, 1.923)	0.3667	
	ECOG at Baseline						0.3909
	0	7/466 ( 1.5)	17/461 ( 3.7)	0.299	( 0.123, 0.726)	0.0048	
	1	1/186 ( 0.5)	6/187 ( 3.2)	0.124	( 0.015, 1.044)	0.0234	
	Gleason score						0.1451
	<8	2/122 ( 1.6)	1/118 ( 0.8)	1.330	( 0.121, 14.672)	0.8151	
	>=8	6/506 ( 1.2)	19/512 ( 3.7)	0.223	( 0.088, 0.565)	0.0006	
	Metastases at initial diagnosis						0.9877
	Yes	8/559 ( 1.4)	21/562 ( 3.7)	0.275	( 0.121, 0.626)	0.0010	
	No	0/ 86 ( 0.0)	1/ 82 ( 1.2)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.0113
	Yes	3/498 ( 0.6)	20/506 ( 4.0)	0.107	( 0.032, 0.364)	<.0001	
	No	5/154 ( 3.2)	3/144 ( 2.1)	1.225	( 0.291, 5.156)	0.7820	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Neck pain	High risk disease						0.0658
	Yes	3/453 ( 0.7)	17/457 ( 3.7)	0.119	( 0.034, 0.410)	<.0001	
	No	5/199 ( 2.5)	6/193 ( 3.1)	0.662	( 0.201, 2.182)	0.4947	
	Concomitant statin use						0.9032
	Yes	5/469 ( 1.1)	15/480 ( 3.1)	0.251	( 0.090, 0.699)	0.0044	
	No	3/183 ( 1.6)	8/170 ( 4.7)	0.257	( 0.068, 0.976)	0.0318	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Nervous system disorders - PT: Spinal cord compression	Extent of Disease (eCRF)						1.0000
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	4/518 ( 0.8)	7/518 ( 1.4)	0.480	( 0.140, 1.648)	0.2334	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	0/111 ( 0.0)	3/117 ( 2.6)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9925
	ALP < ULN	1/290 ( 0.3)	0/288 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP >= ULN	3/362 ( 0.8)	10/362 ( 2.8)	0.224	( 0.061, 0.823)	0.0140	
	Age (years)						
	<65	1/243 ( 0.4)	6/232 ( 2.6)				
	65-74	3/303 ( 1.0)	2/305 ( 0.7)				
	>=75	0/106 ( 0.0)	2/113 ( 1.8)				
	Race						
	White	2/345 ( 0.6)	6/331 ( 1.8)				
	Asian	0/232 ( 0.0)	4/243 ( 1.6)				
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	0/ 28 ( 0.0)				
	Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)				
	Geographical region						
	North America	1/125 ( 0.8)	1/117 ( 0.9)				
	Asia Pacific	0/230 ( 0.0)	4/242 ( 1.7)				
	Rest of the World	3/297 ( 1.0)	5/291 ( 1.7)				
	PSA at Baseline						
	PSA < median	2/316 ( 0.6)	5/333 ( 1.5)				
	PSA >= median	2/336 ( 0.6)	5/316 ( 1.6)				
	ECOG at Baseline						
	0	1/466 ( 0.2)	6/461 ( 1.3)				
	1	3/186 ( 1.6)	4/187 ( 2.1)				
	Gleason score						0.4825
	<8	1/122 ( 0.8)	1/118 ( 0.8)	0.744	( 0.047, 11.910)	0.8341	
	>=8	3/506 ( 0.6)	9/512 ( 1.8)	0.279	( 0.075, 1.035)	0.0417	
	Metastases at initial diagnosis						0.9997
	Yes	4/559 ( 0.7)	10/562 ( 1.8)	0.324	( 0.101, 1.038)	0.0457	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.9996
	Yes	4/498 ( 0.8)	10/506 ( 2.0)	0.321	( 0.100, 1.030)	0.0442	
	No	0/154 ( 0.0)	0/144 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.1.1  
 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Nervous system disorders - PT: Spinal cord compression	High risk disease						0.9921
	Yes	3/453 ( 0.7)	10/457 ( 2.2)	0.240	( 0.066, 0.878)	0.0194	
	No	1/199 ( 0.5)	0/193 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Concomitant statin use						0.8762
	Yes	3/469 ( 0.6)	8/480 ( 1.7)	0.315	( 0.083, 1.194)	0.0730	
	No	1/183 ( 0.5)	2/170 ( 1.2)	0.353	( 0.032, 3.906)	0.3747	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Pollakiuria	Extent of Disease (eCRF)						0.4705
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	21/518 ( 4.1)	35/518 ( 6.8)	0.475	( 0.275, 0.820)	0.0063	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	7/111 ( 6.3)	6/117 ( 5.1)	1.055	( 0.352, 3.160)	0.9240	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.3422
	ALP < ULN	17/290 ( 5.9)	20/288 ( 6.9)	0.678	( 0.353, 1.299)	0.2381	
	ALP >= ULN	12/362 ( 3.3)	21/362 ( 5.8)	0.480	( 0.234, 0.982)	0.0399	
	Age (years)						0.9204
	<65	9/243 ( 3.7)	11/232 ( 4.7)	0.670	( 0.276, 1.629)	0.3740	
	65-74	14/303 ( 4.6)	22/305 ( 7.2)	0.504	( 0.256, 0.990)	0.0425	
	>=75	6/106 ( 5.7)	8/113 ( 7.1)	0.633	( 0.217, 1.848)	0.3992	
	Race						0.9484
	White	18/345 ( 5.2)	21/331 ( 6.3)	0.617	( 0.327, 1.167)	0.1340	
	Asian	9/232 ( 3.9)	12/243 ( 4.9)	0.658	( 0.276, 1.573)	0.3437	
	Black or African American	2/ 26 ( 7.7)	4/ 28 ( 14.3)	0.466	( 0.085, 2.557)	0.3678	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	4/ 48 ( 8.3)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.6764
	North America	10/125 ( 8.0)	17/117 ( 14.5)	0.423	( 0.191, 0.935)	0.0287	
	Asia Pacific	9/230 ( 3.9)	12/242 ( 5.0)	0.667	( 0.279, 1.593)	0.3584	
	Rest of the World	10/297 ( 3.4)	12/291 ( 4.1)	0.621	( 0.266, 1.448)	0.2654	
	PSA at Baseline						0.6275
	PSA < median	15/316 ( 4.7)	25/333 ( 7.5)	0.508	( 0.266, 0.968)	0.0360	
	PSA >= median	14/336 ( 4.2)	16/316 ( 5.1)	0.661	( 0.320, 1.366)	0.2605	
	ECOG at Baseline						0.6105
	0	21/466 ( 4.5)	28/461 ( 6.1)	0.605	( 0.342, 1.072)	0.0820	
	1	8/186 ( 4.3)	13/187 ( 7.0)	0.468	( 0.192, 1.138)	0.0867	
	Gleason score						0.3915
	<8	5/122 ( 4.1)	4/118 ( 3.4)	0.930	( 0.248, 3.487)	0.9148	
	>=8	23/506 ( 4.5)	34/512 ( 6.6)	0.548	( 0.321, 0.935)	0.0252	
	Metastases at initial diagnosis						0.8335
	Yes	25/559 ( 4.5)	36/562 ( 6.4)	0.558	( 0.333, 0.935)	0.0247	
	No	3/ 86 ( 3.5)	5/ 82 ( 6.1)	0.468	( 0.111, 1.973)	0.2899	
	High volume disease						0.7734
	Yes	21/498 ( 4.2)	29/506 ( 5.7)	0.600	( 0.340, 1.058)	0.0748	
	No	8/154 ( 5.2)	12/144 ( 8.3)	0.493	( 0.200, 1.212)	0.1159	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - High risk disease							0.8394
PT:Pollakiuria							
	Yes	21/453 ( 4.6)	29/457 ( 6.3)	0.603	( 0.342, 1.064)	0.0776	
	No	8/199 ( 4.0)	12/193 ( 6.2)	0.492	( 0.200, 1.209)	0.1145	
Concomitant statin use							0.3572
	Yes	21/469 ( 4.5)	26/480 ( 5.4)	0.676	( 0.378, 1.207)	0.1827	
	No	8/183 ( 4.4)	15/170 ( 8.8)	0.387	( 0.163, 0.917)	0.0255	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - PT:Urinary retention							0.7841
	Extent of Disease (eCRF)						
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	14/518 ( 2.7)	22/518 ( 4.2)	0.513	( 0.261, 1.009)	0.0491	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	6/117 ( 5.1)	0.265	( 0.053, 1.321)	0.0821	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1982
	ALP < ULN	4/290 ( 1.4)	13/288 ( 4.5)	0.246	( 0.080, 0.758)	0.0083	
	ALP >= ULN	12/362 ( 3.3)	15/362 ( 4.1)	0.621	( 0.287, 1.342)	0.2213	
	Age (years)						0.2866
	<65	3/243 ( 1.2)	11/232 ( 4.7)	0.195	( 0.054, 0.704)	0.0056	
	65-74	9/303 ( 3.0)	13/305 ( 4.3)	0.599	( 0.254, 1.413)	0.2371	
	>=75	4/106 ( 3.8)	4/113 ( 3.5)	0.715	( 0.176, 2.908)	0.6374	
	Race						0.8498
	White	11/345 ( 3.2)	19/331 ( 5.7)	0.415	( 0.196, 0.878)	0.0178	
	Asian	4/232 ( 1.7)	4/243 ( 1.6)	1.002	( 0.250, 4.021)	0.9974	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	3/ 28 ( 10.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	1/ 49 ( 2.0)	2/ 48 ( 4.2)	0.318	( 0.027, 3.697)	0.3370	
	Geographical region						0.3784
	North America	7/125 ( 5.6)	10/117 ( 8.5)	0.512	( 0.192, 1.363)	0.1728	
	Asia Pacific	4/230 ( 1.7)	4/242 ( 1.7)	1.010	( 0.252, 4.051)	0.9886	
	Rest of the World	5/297 ( 1.7)	14/291 ( 4.8)	0.250	( 0.089, 0.702)	0.0046	
	PSA at Baseline						0.5934
	PSA < median	11/316 ( 3.5)	18/333 ( 5.4)	0.507	( 0.238, 1.078)	0.0724	
	PSA >= median	5/336 ( 1.5)	10/316 ( 3.2)	0.391	( 0.132, 1.160)	0.0801	
	ECOG at Baseline						0.3949
	0	12/466 ( 2.6)	18/461 ( 3.9)	0.548	( 0.263, 1.145)	0.1047	
	1	4/186 ( 2.2)	10/187 ( 5.3)	0.282	( 0.087, 0.910)	0.0244	
	Gleason score						0.4862
	<8	3/122 ( 2.5)	3/118 ( 2.5)	0.715	( 0.143, 3.573)	0.6811	
	>=8	13/506 ( 2.6)	24/512 ( 4.7)	0.441	( 0.223, 0.873)	0.0158	
	Metastases at initial diagnosis						0.5926
	Yes	12/559 ( 2.1)	23/562 ( 4.1)	0.416	( 0.206, 0.842)	0.0119	
	No	4/ 86 ( 4.7)	5/ 82 ( 6.1)	0.614	( 0.163, 2.305)	0.4655	
	High volume disease						0.1249
	Yes	12/498 ( 2.4)	26/506 ( 5.1)	0.366	( 0.183, 0.729)	0.0029	
	No	4/154 ( 2.6)	2/144 ( 1.4)	1.538	( 0.277, 8.536)	0.6202	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Renal and urinary disorders - High risk disease							0.1823
PT:Urinary retention							
	Yes	11/453 ( 2.4)	24/457 ( 5.3)	0.360	( 0.175, 0.741)	0.0038	
	No	5/199 ( 2.5)	4/193 ( 2.1)	0.994	( 0.264, 3.738)	0.9930	
Concomitant statin use							0.4251
	Yes	10/469 ( 2.1)	21/480 ( 4.4)	0.413	( 0.193, 0.881)	0.0183	
	No	6/183 ( 3.3)	7/170 ( 4.1)	0.582	( 0.194, 1.746)	0.3284	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion	Extent of Disease (eCRF)						0.8227
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	1/ 15 ( 6.7)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	5/518 ( 1.0)	12/518 ( 2.3)	0.358	( 0.123, 1.040)	0.0494	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	1/111 ( 0.9)	1/117 ( 0.9)	0.811	( 0.051, 13.013)	0.8822	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.9307
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	5/288 ( 1.7)	0.282	( 0.051, 1.545)	0.1233	
	ALP >= ULN	4/362 ( 1.1)	9/362 ( 2.5)	0.398	( 0.122, 1.302)	0.1150	
	Age (years)						
	<65	1/243 ( 0.4)	3/232 ( 1.3)				
	65-74	2/303 ( 0.7)	7/305 ( 2.3)				
	>=75	3/106 ( 2.8)	4/113 ( 3.5)				
	Race						0.7944
	White	1/345 ( 0.3)	5/331 ( 1.5)	0.118	( 0.013, 1.088)	0.0288	
	Asian	5/232 ( 2.2)	8/243 ( 3.3)	0.606	( 0.198, 1.861)	0.3770	
	Black or African American	0/ 26 ( 0.0)	1/ 28 ( 3.6)	NE	( NE, NE)	NE	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9538
	North America	1/125 ( 0.8)	2/117 ( 1.7)	0.000	( 0.000, NE)	0.1601	
	Asia Pacific	5/230 ( 2.2)	8/242 ( 3.3)	0.611	( 0.199, 1.875)	0.3848	
	Rest of the World	0/297 ( 0.0)	4/291 ( 1.4)	NE	( NE, NE)	NE	
	PSA at Baseline						0.5298
	PSA < median	5/316 ( 1.6)	10/333 ( 3.0)	0.436	( 0.145, 1.315)	0.1305	
	PSA >= median	1/336 ( 0.3)	4/316 ( 1.3)	0.184	( 0.020, 1.674)	0.0933	
	ECOG at Baseline						0.6664
	0	4/466 ( 0.9)	8/461 ( 1.7)	0.464	( 0.139, 1.548)	0.2008	
	1	2/186 ( 1.1)	6/187 ( 3.2)	0.237	( 0.047, 1.207)	0.0613	
	Gleason score						0.9920
	<8	0/122 ( 0.0)	1/118 ( 0.8)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	6/506 ( 1.2)	12/512 ( 2.3)	0.427	( 0.157, 1.159)	0.0858	
	Metastases at initial diagnosis						0.9997
	Yes	6/559 ( 1.1)	14/562 ( 2.5)	0.363	( 0.137, 0.958)	0.0331	
	No	0/ 86 ( 0.0)	0/ 82 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	High volume disease						0.9902
	Yes	6/498 ( 1.2)	11/506 ( 2.2)	0.459	( 0.166, 1.267)	0.1240	
	No	0/154 ( 0.0)	3/144 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.1.1

Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

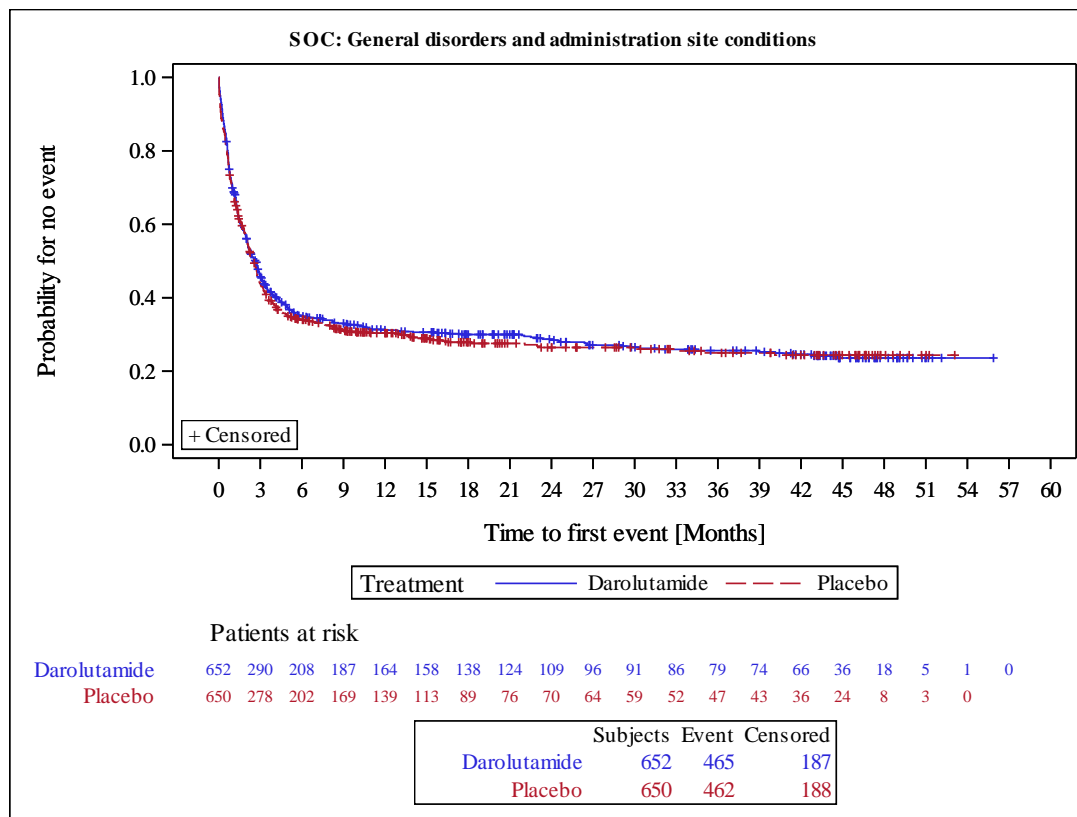
System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT:Pleural effusion	High risk disease						0.9890
	Yes	6/453 ( 1.3)	10/457 ( 2.2)	0.502	( 0.179, 1.407)	0.1819	
	No	0/199 ( 0.0)	4/193 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	Concomitant statin use						0.4084
	Yes	3/469 ( 0.6)	10/480 ( 2.1)	0.282	( 0.077, 1.026)	0.0403	
	No	3/183 ( 1.6)	4/170 ( 2.4)	0.560	( 0.122, 2.562)	0.4486	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

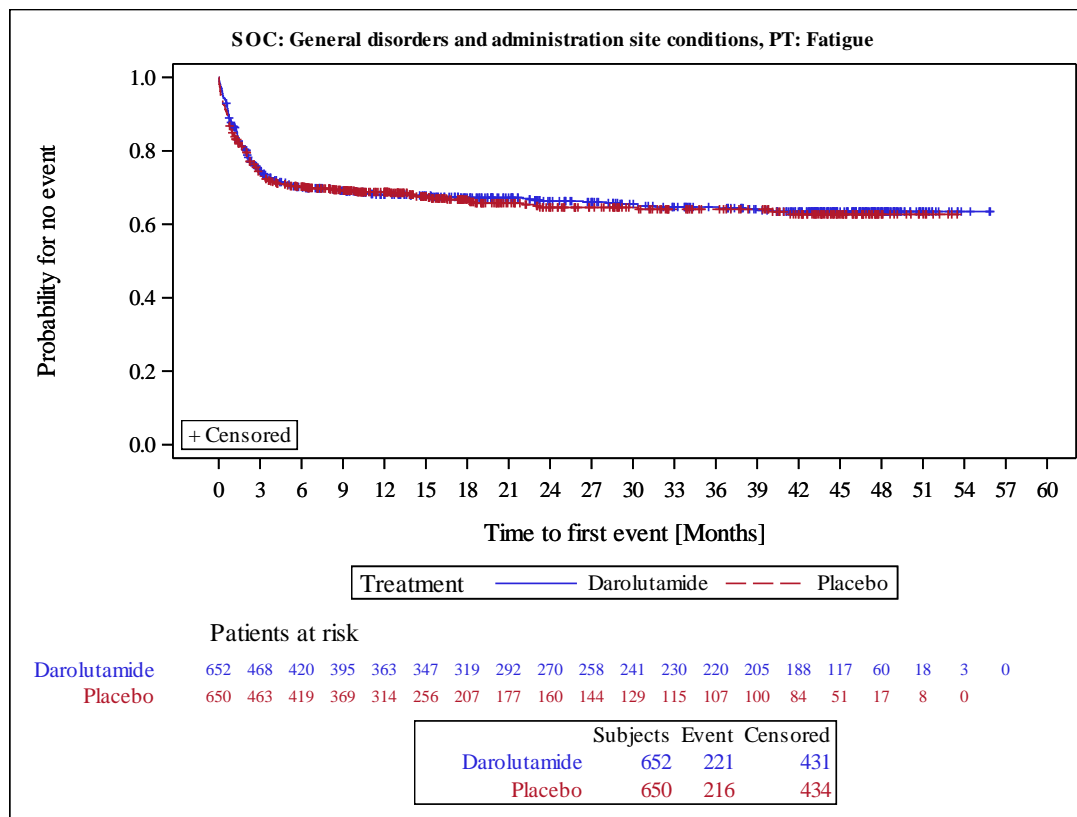


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



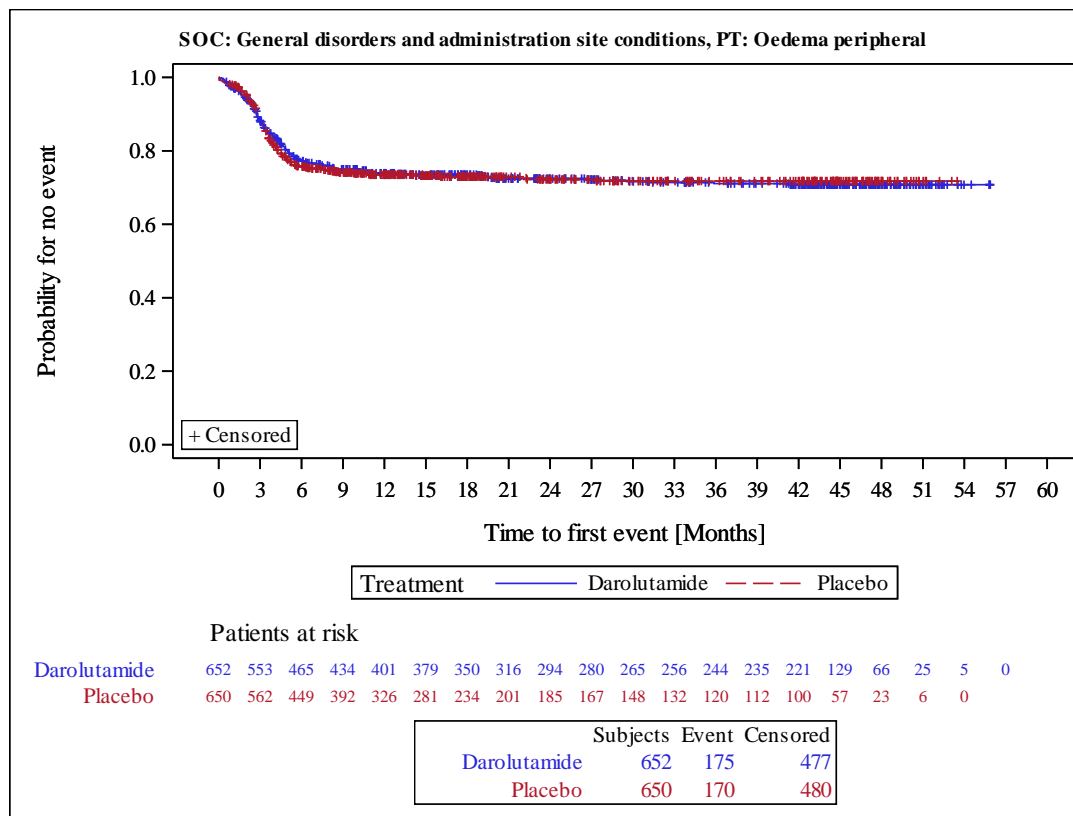
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

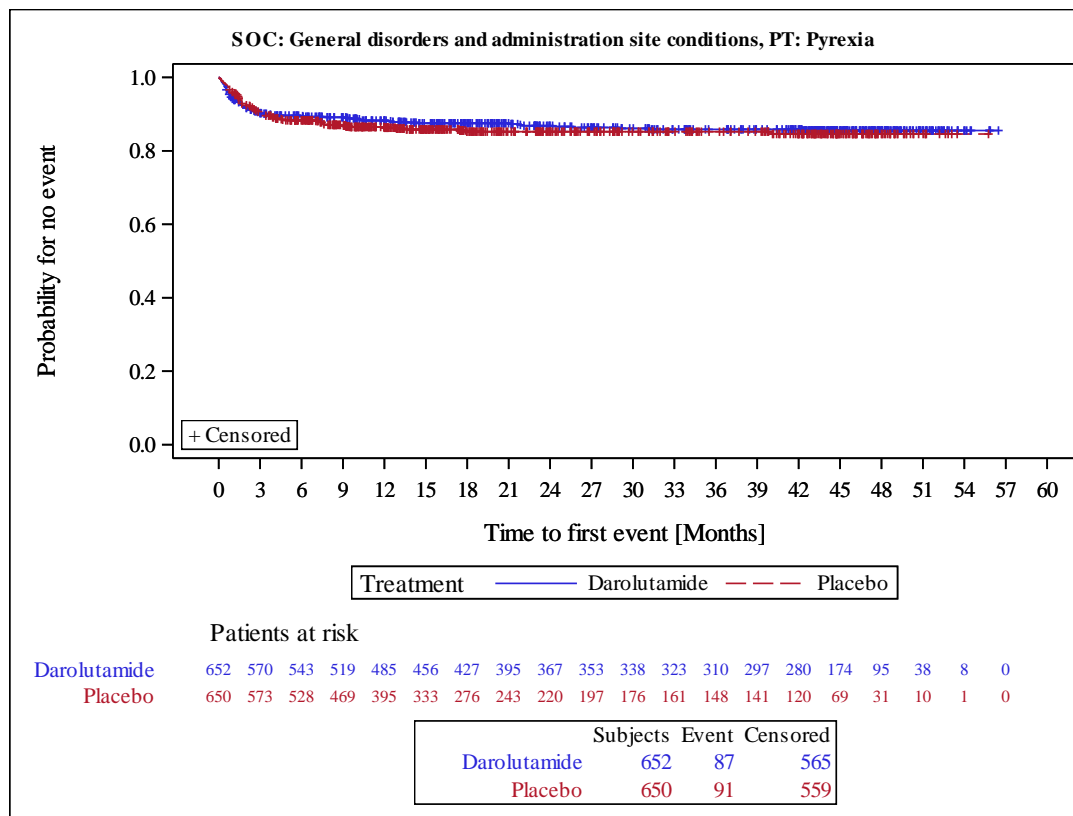


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

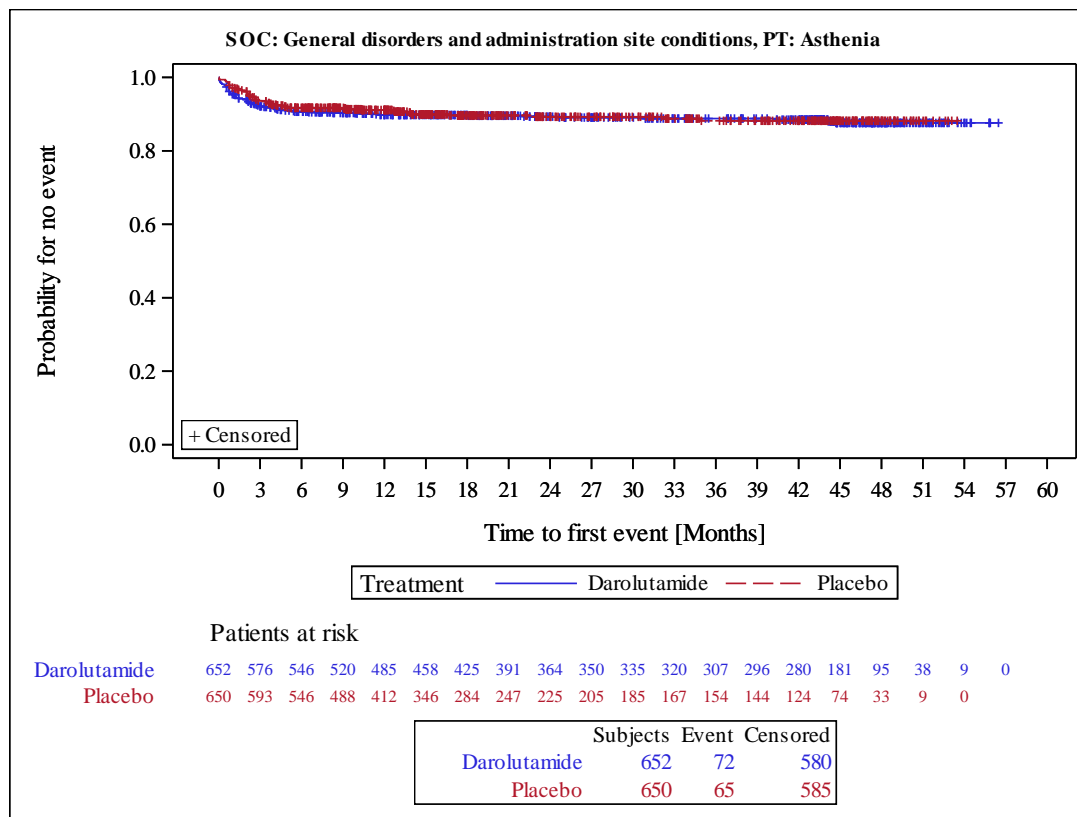


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

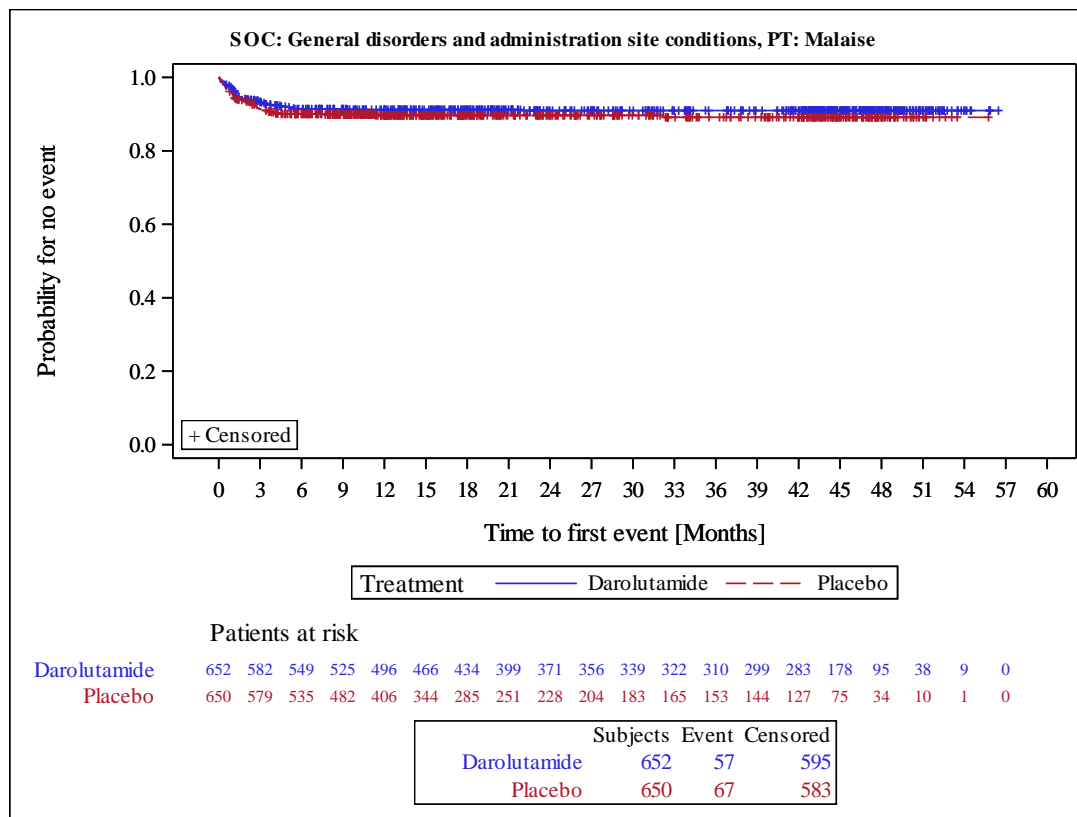


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

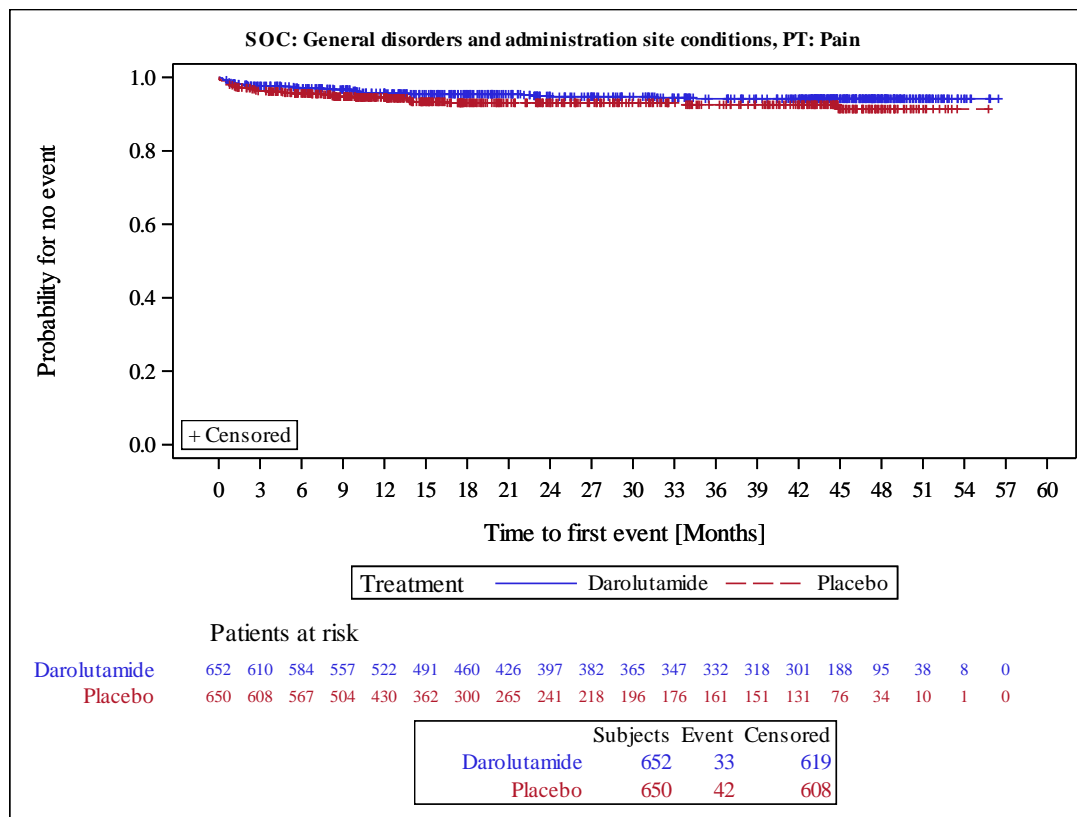


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

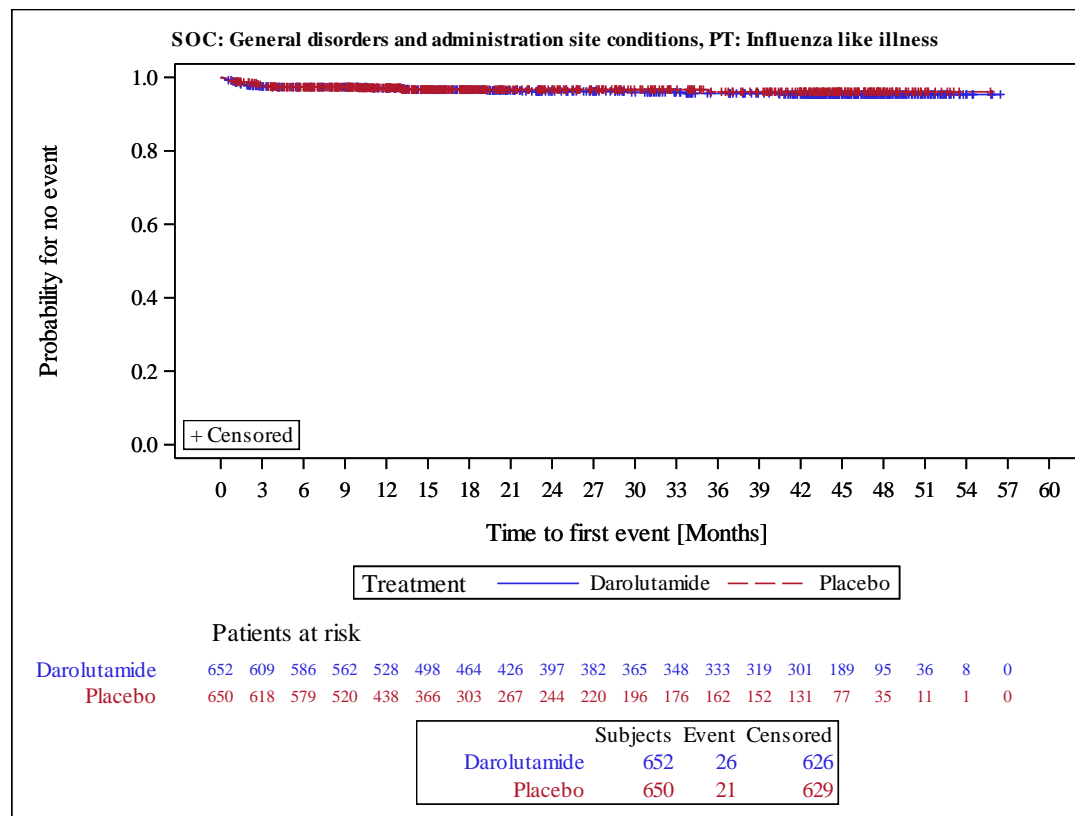


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

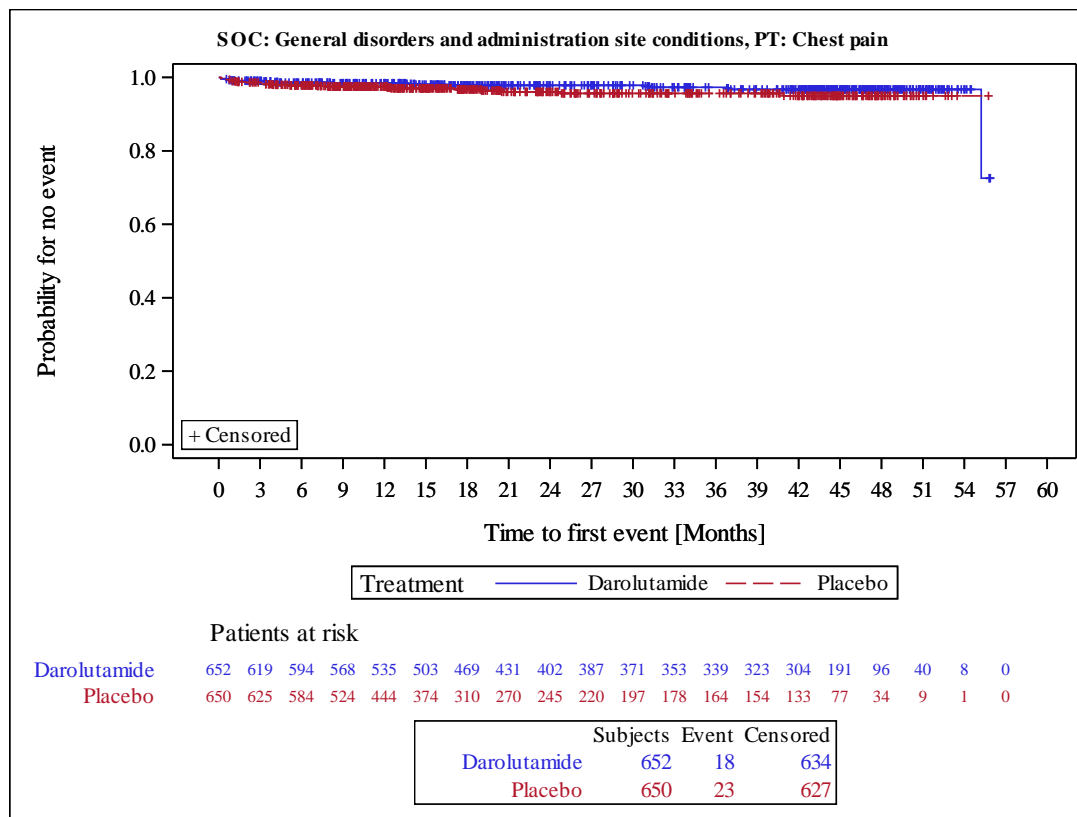


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

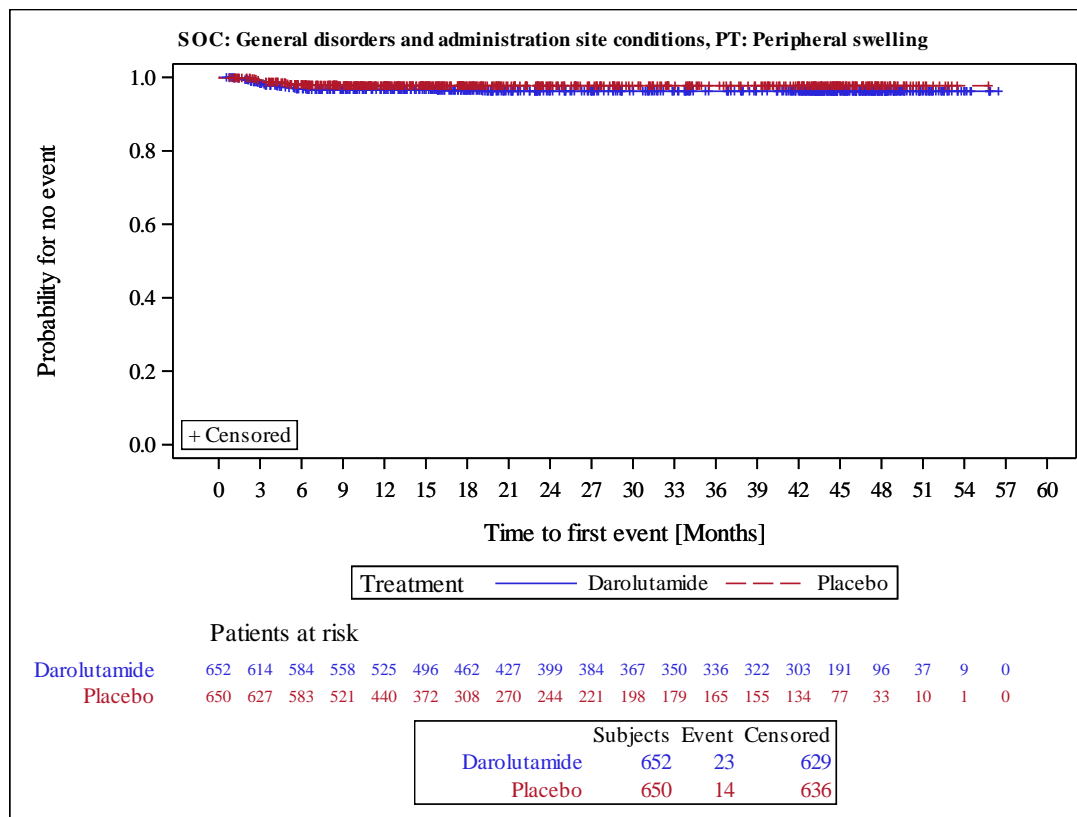


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



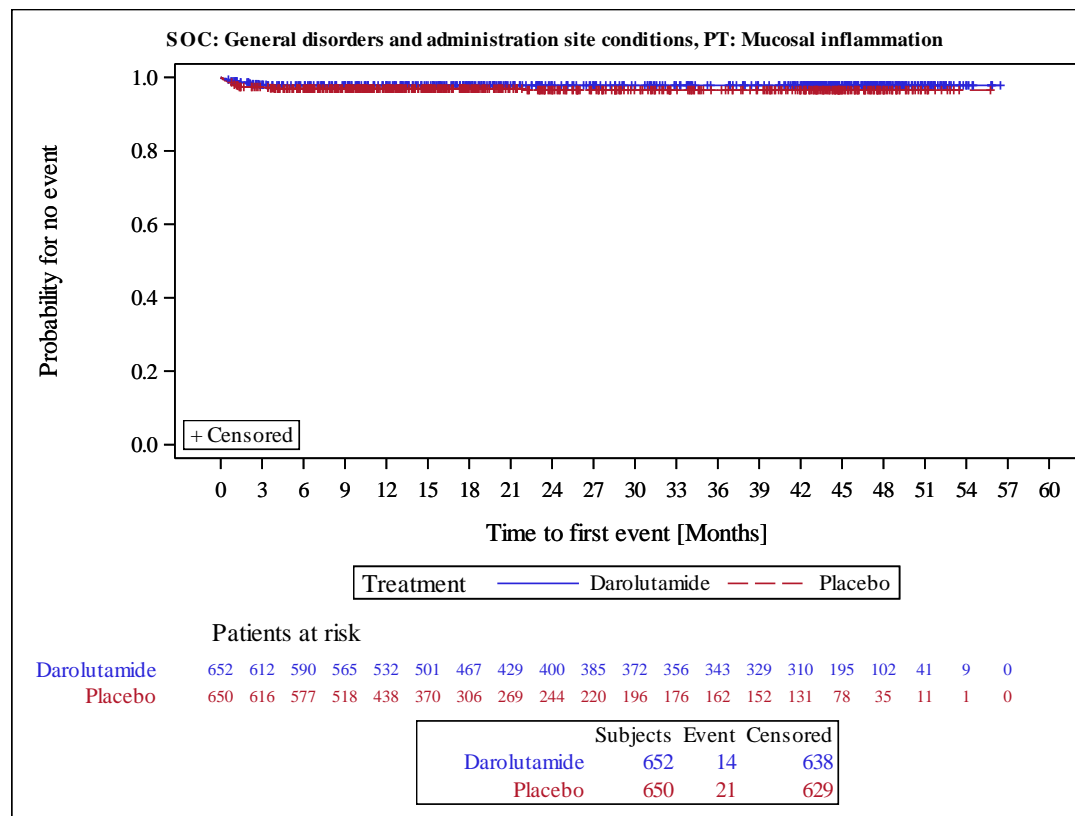
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

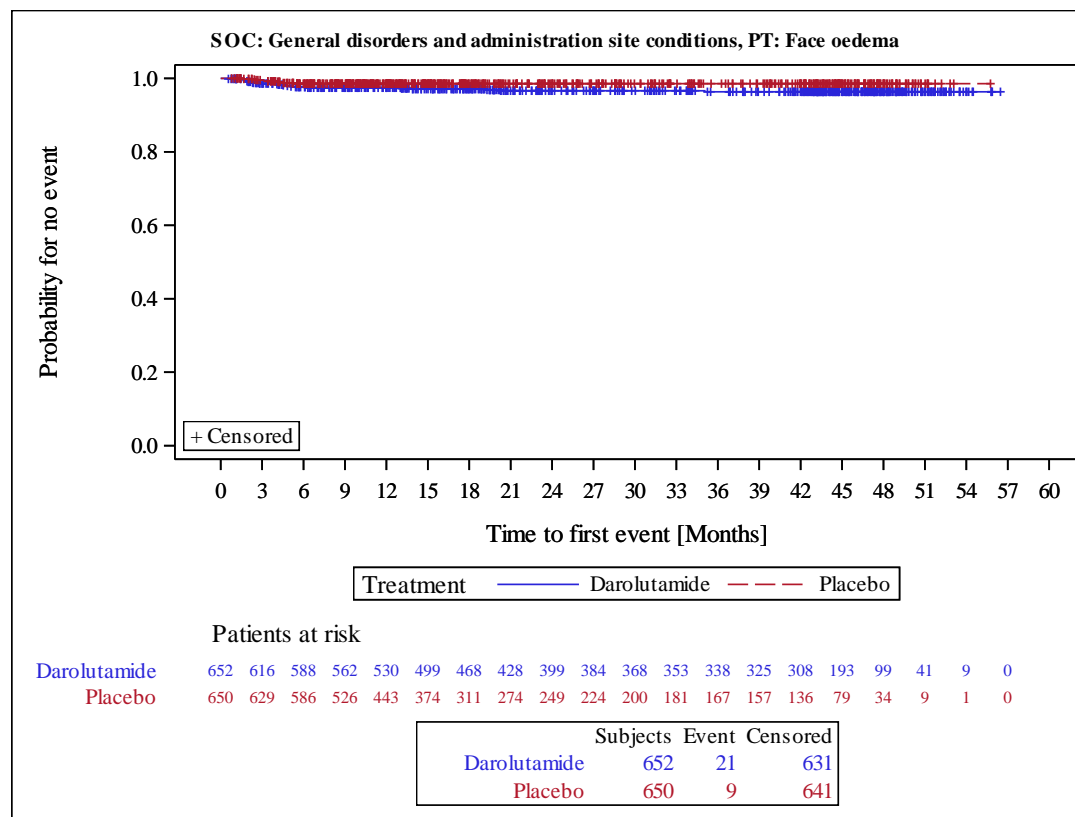


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

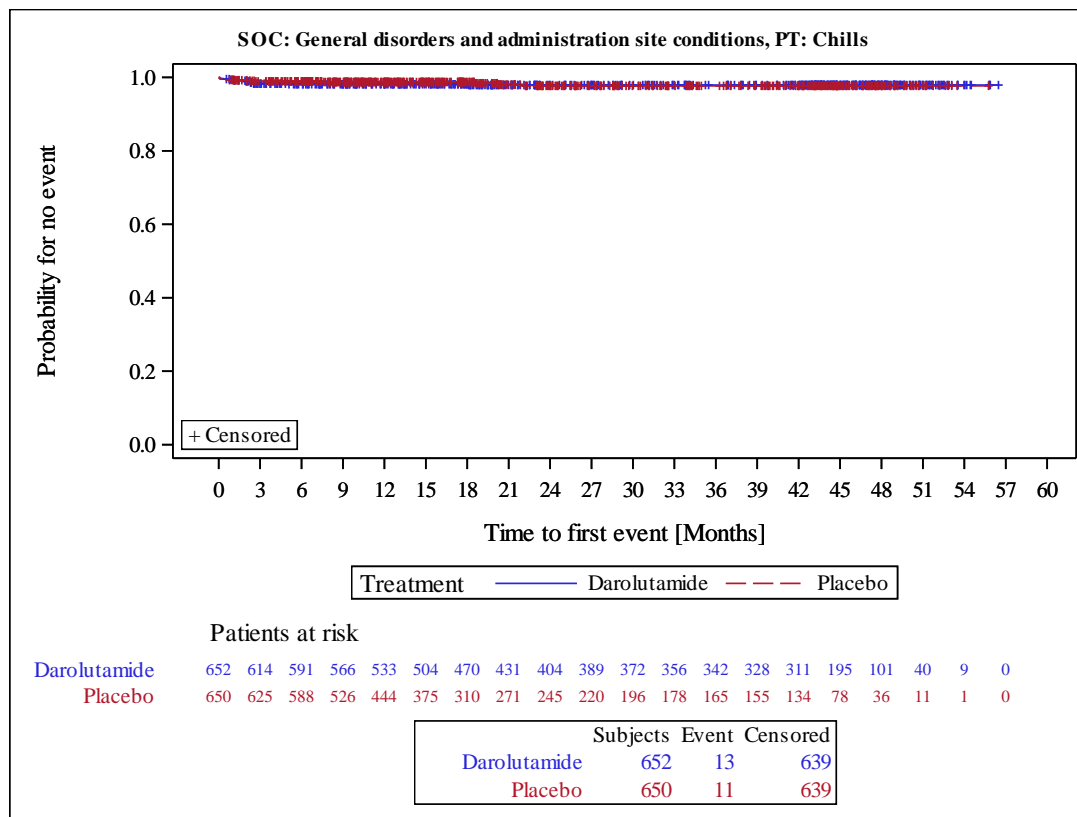


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

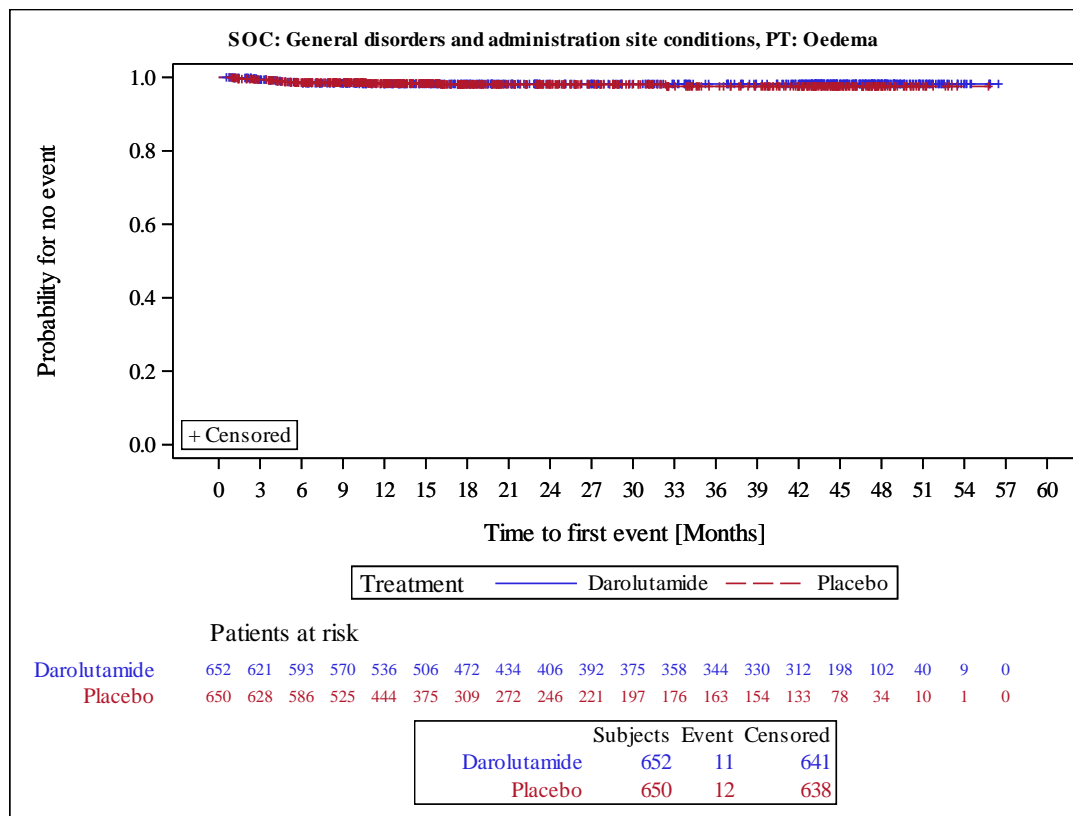


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

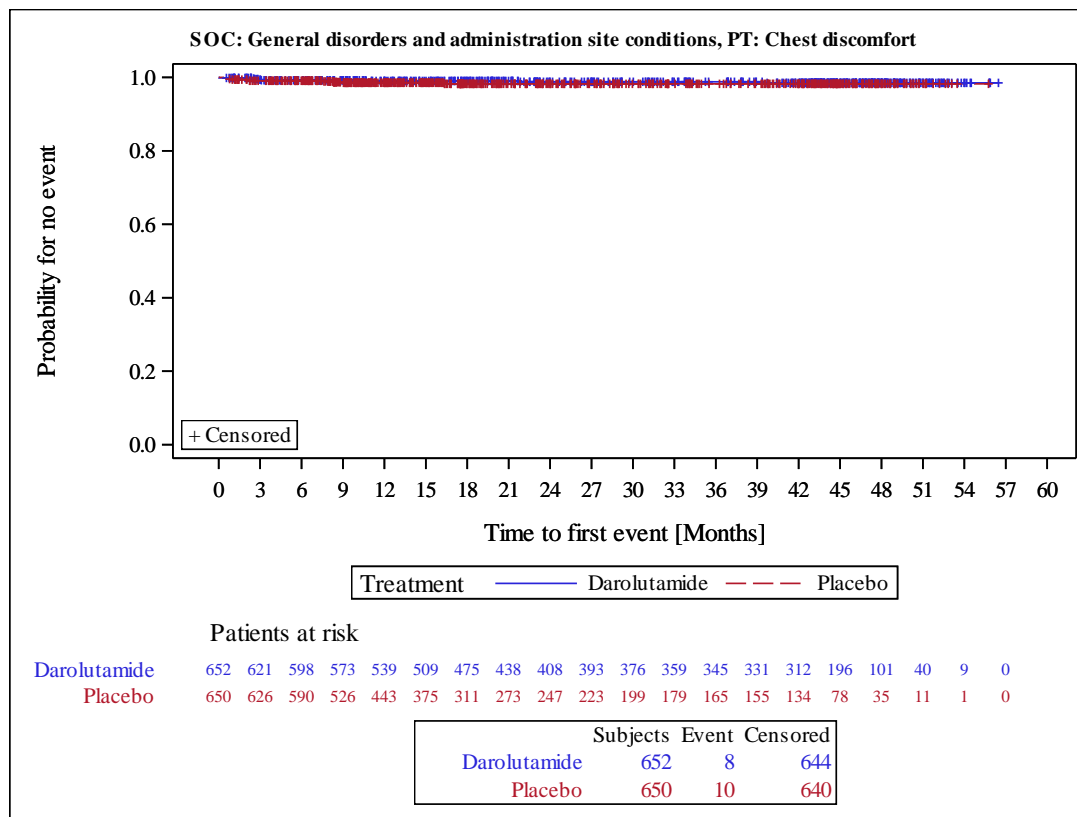


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

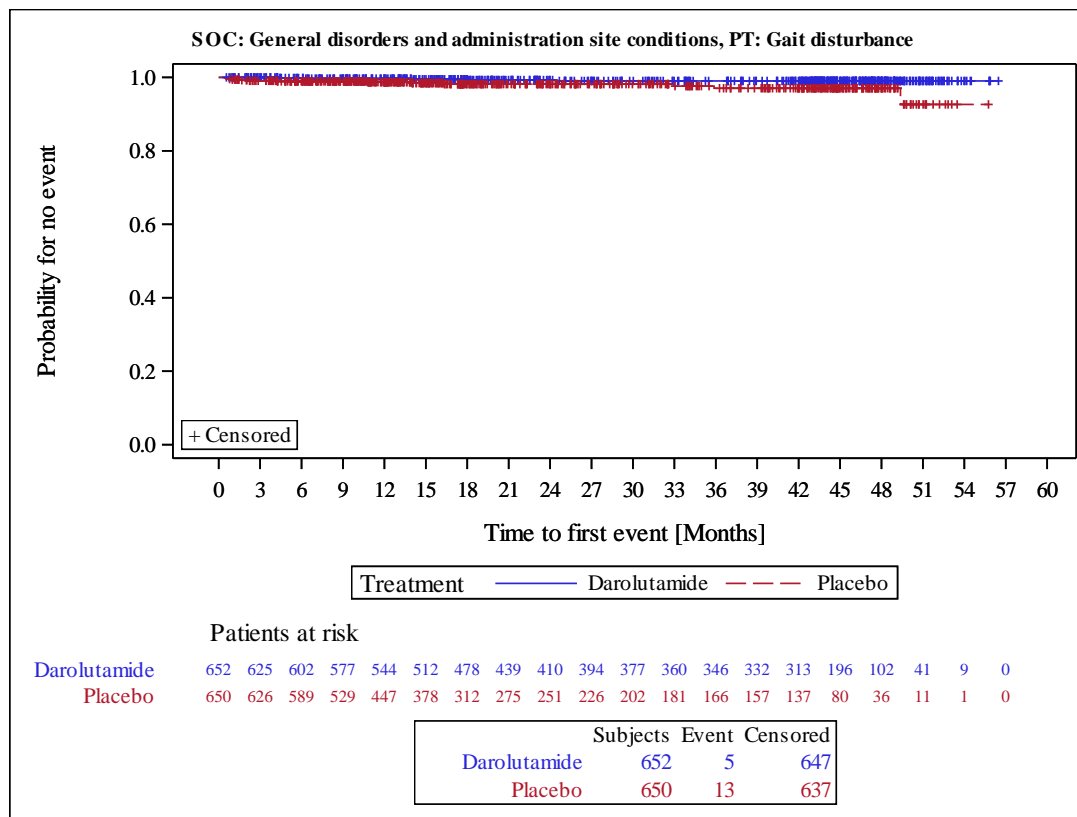


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

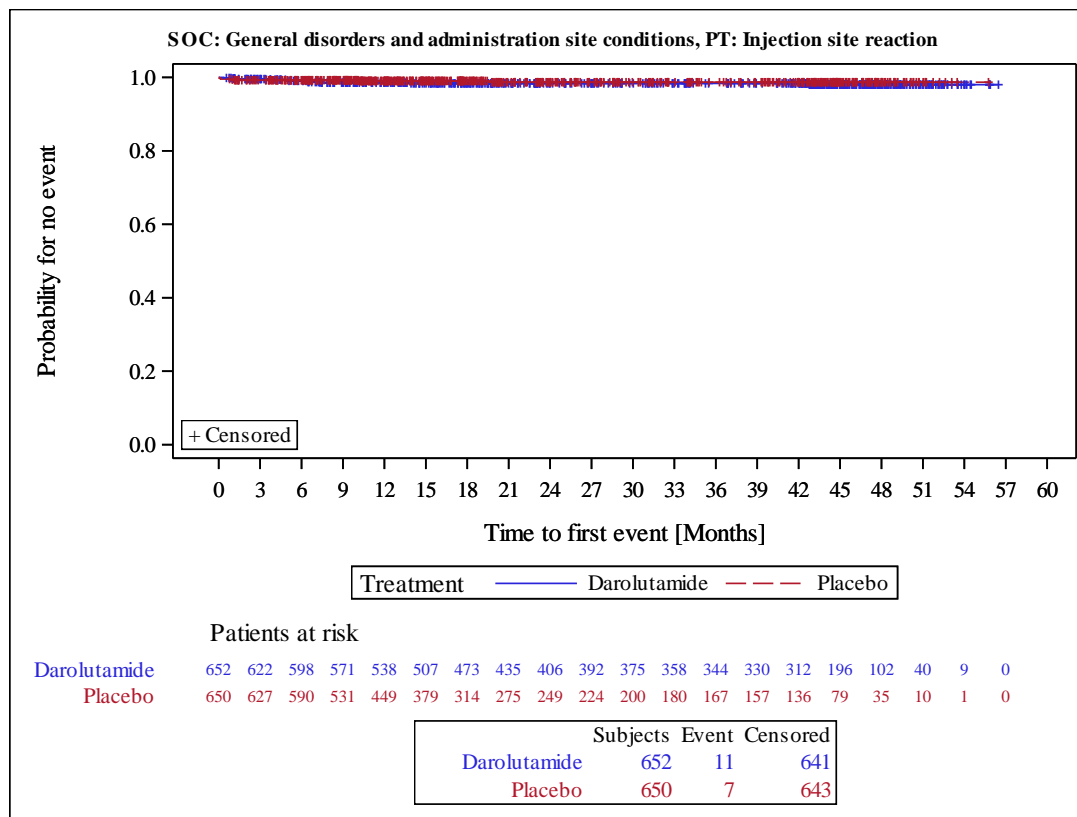


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

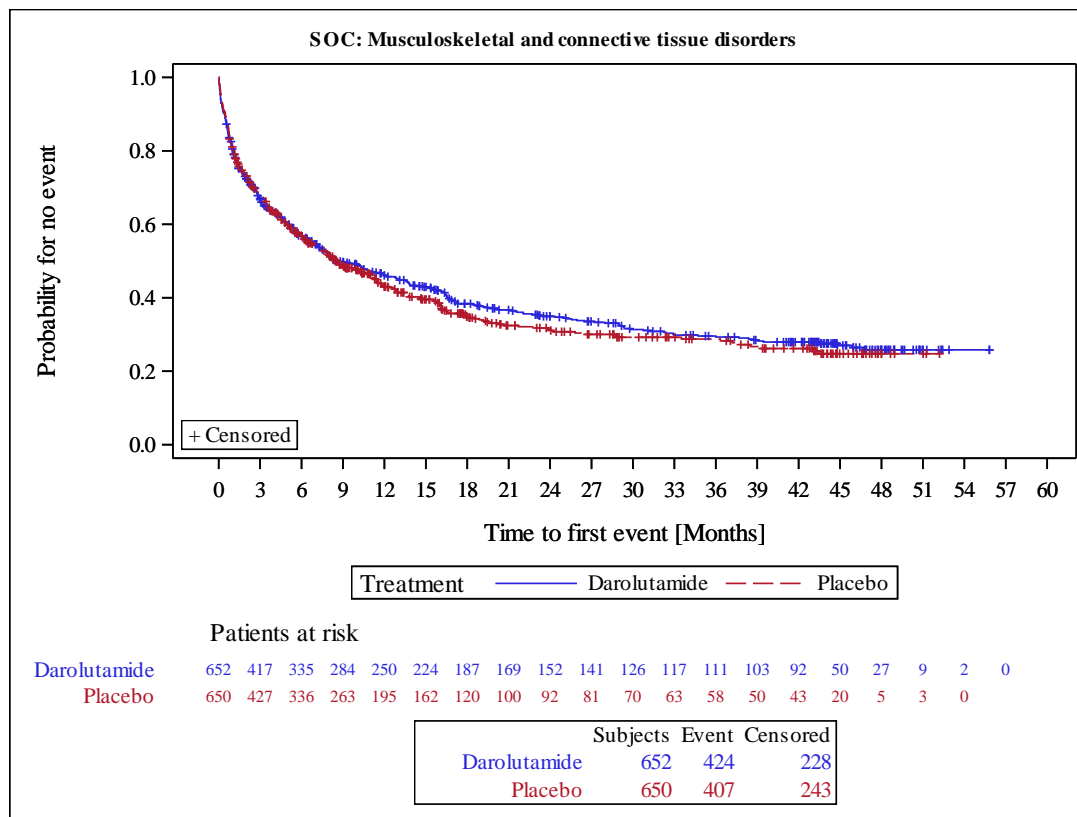


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



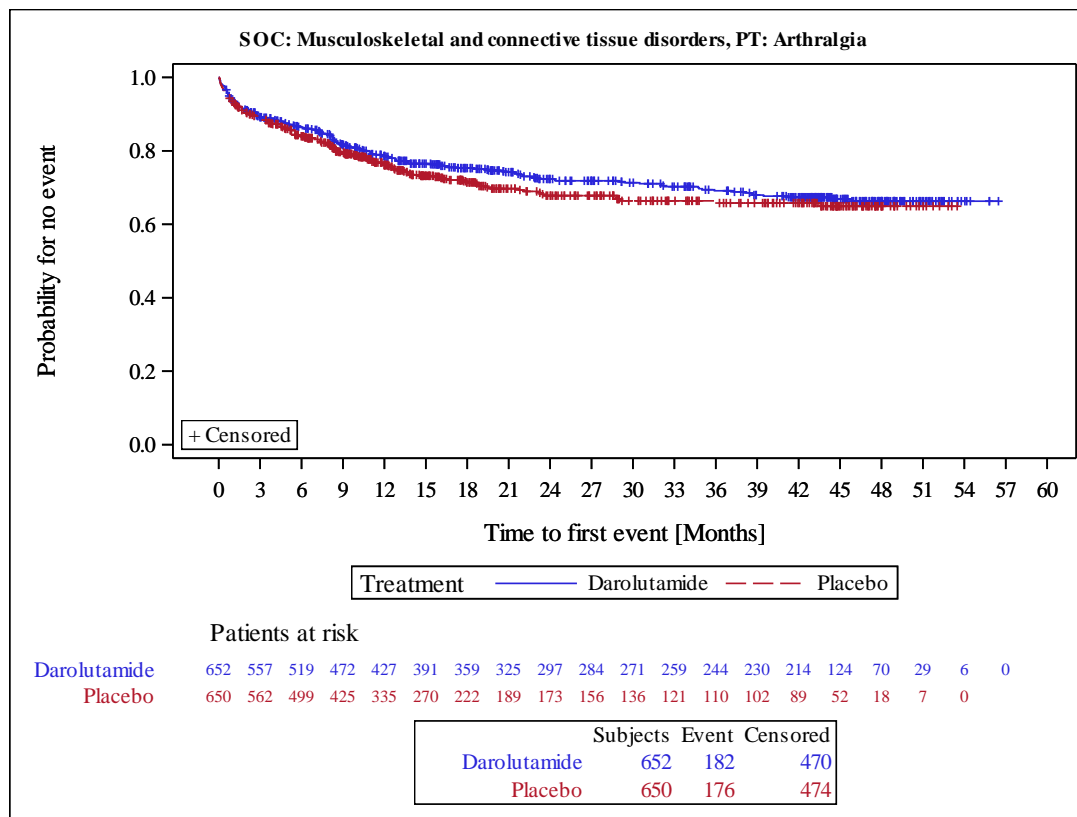
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

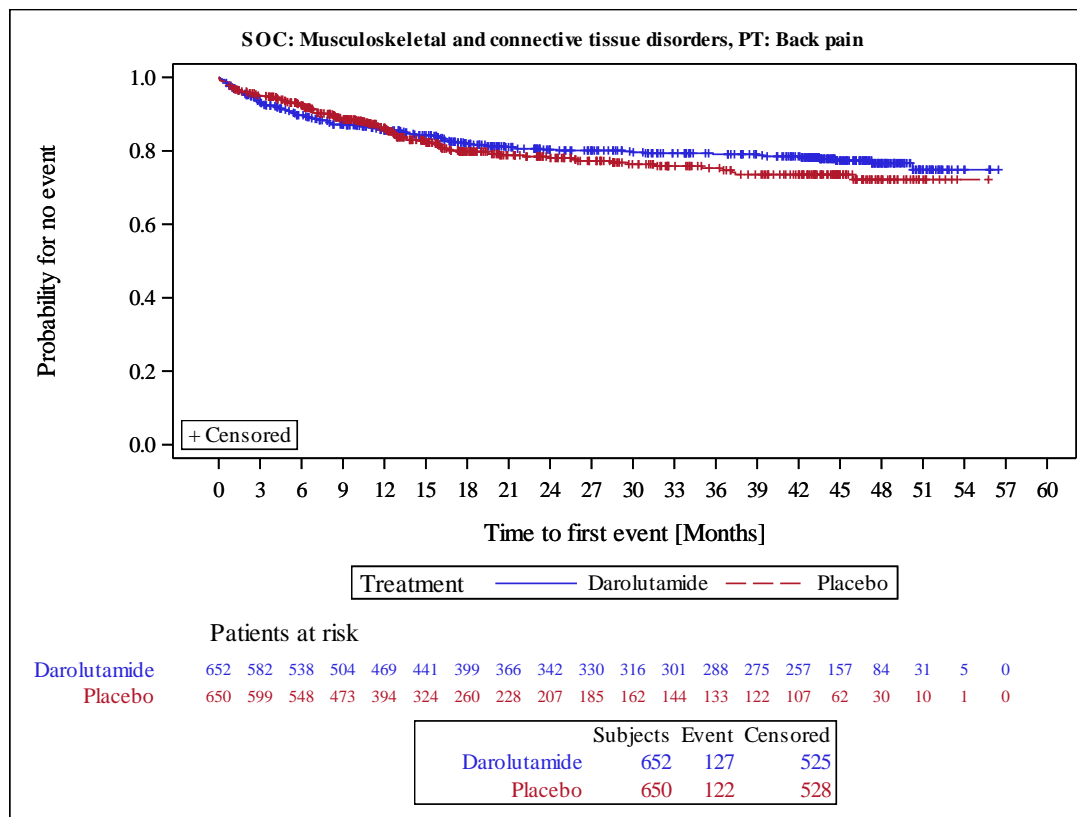


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

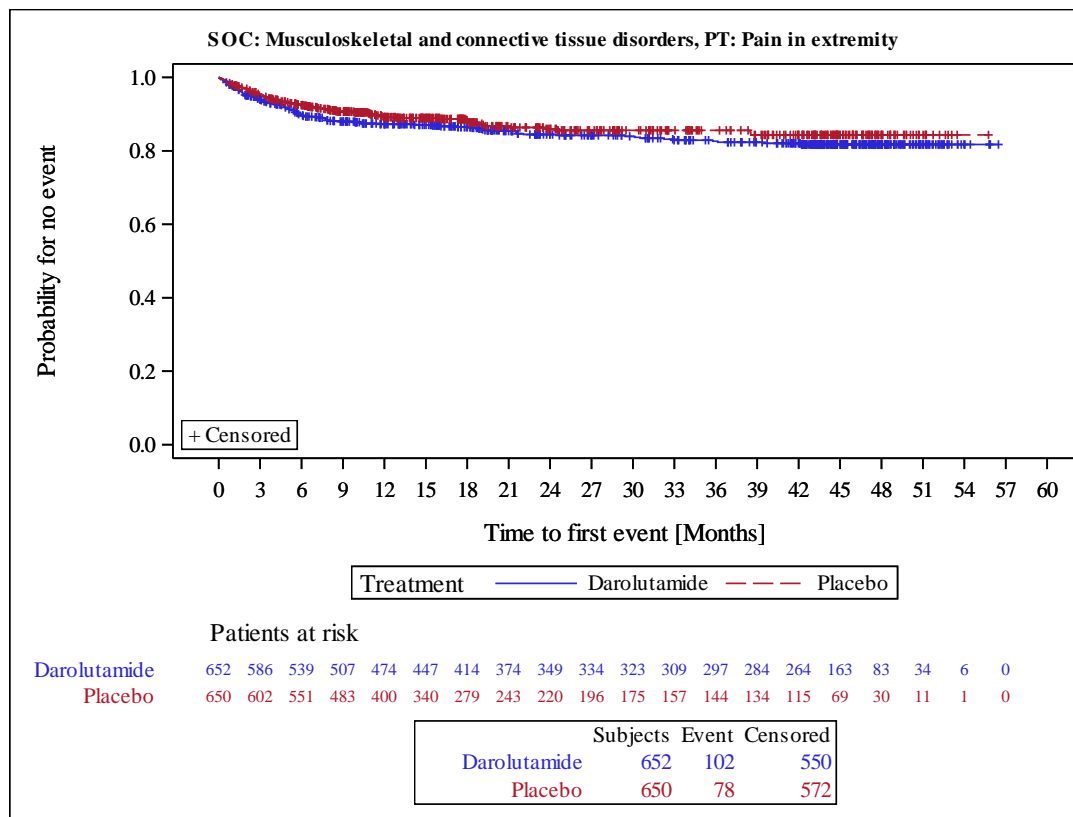


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

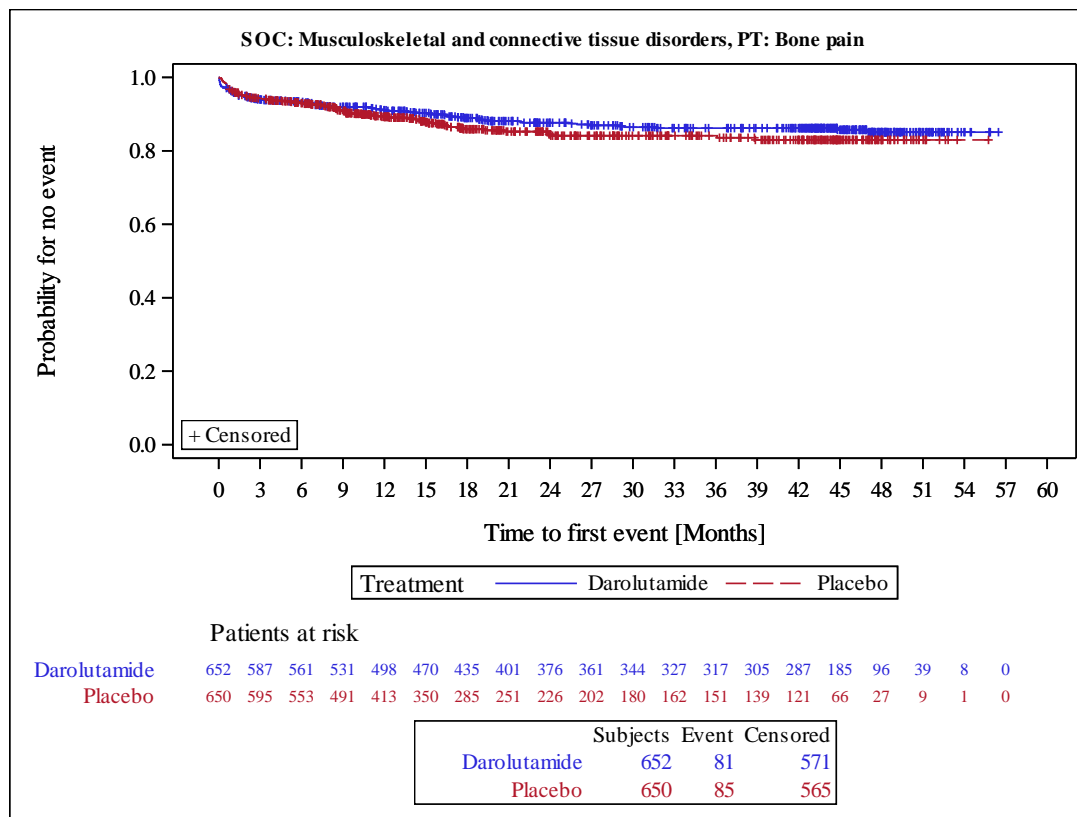


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

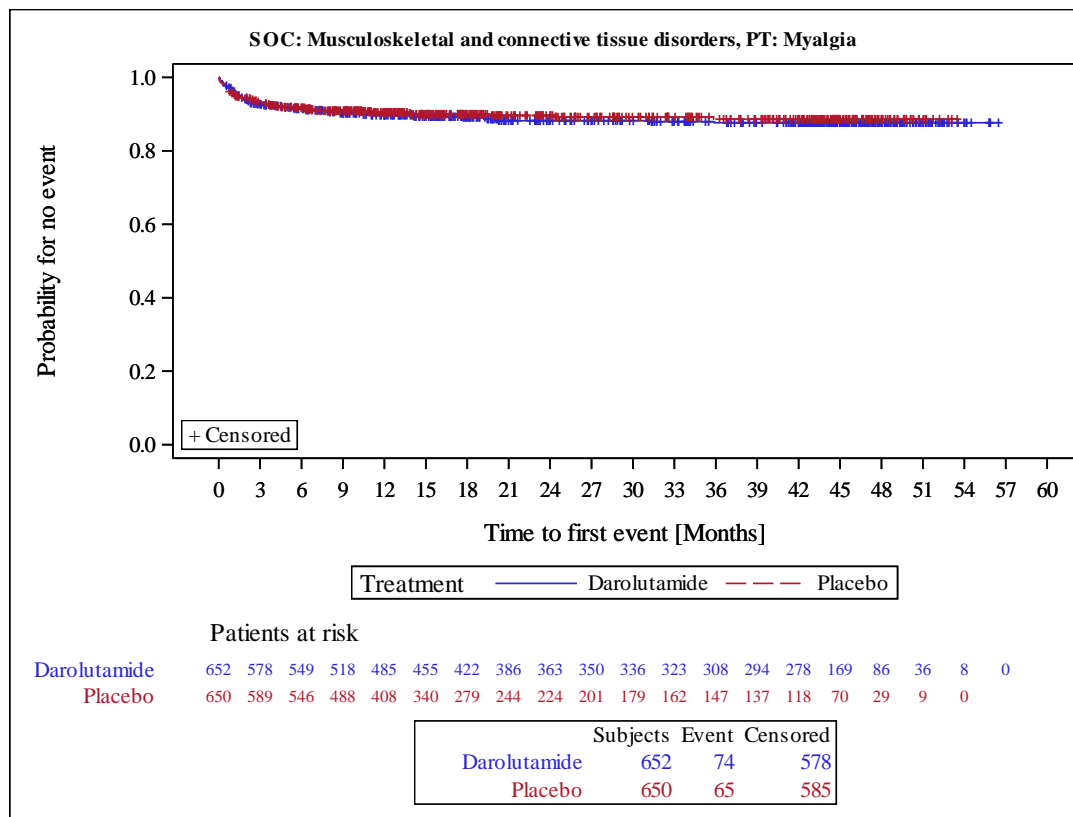


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

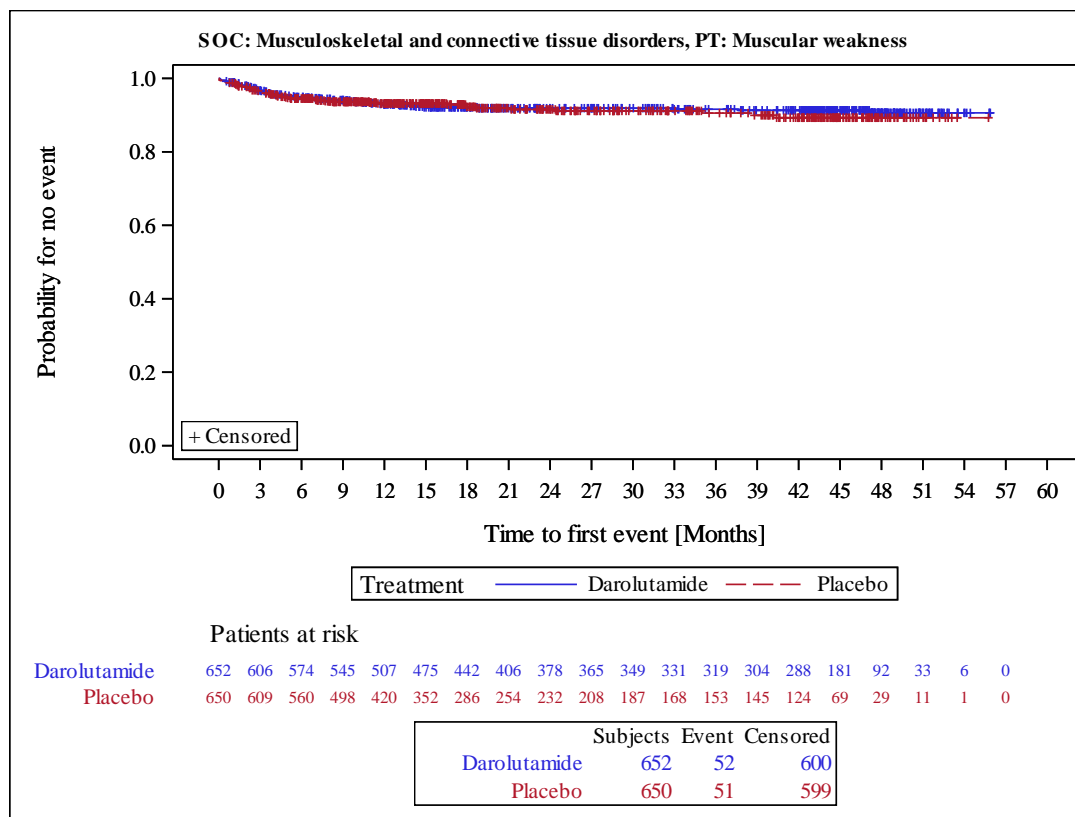


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

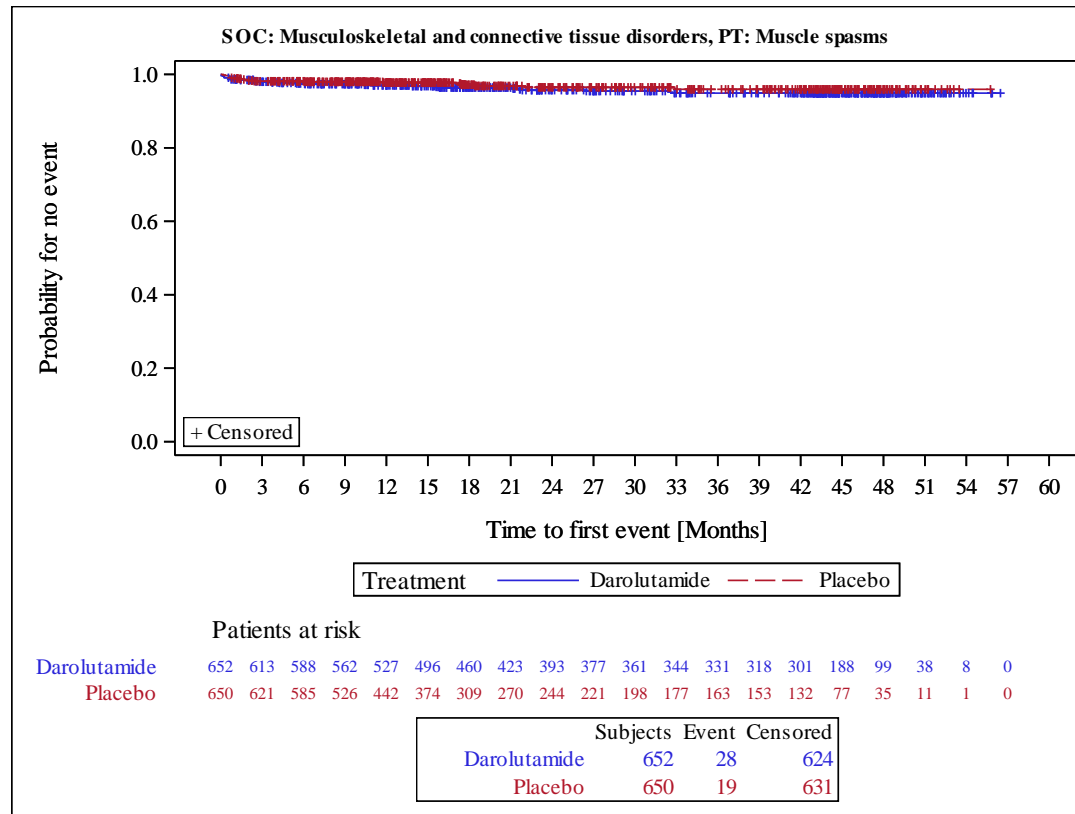


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

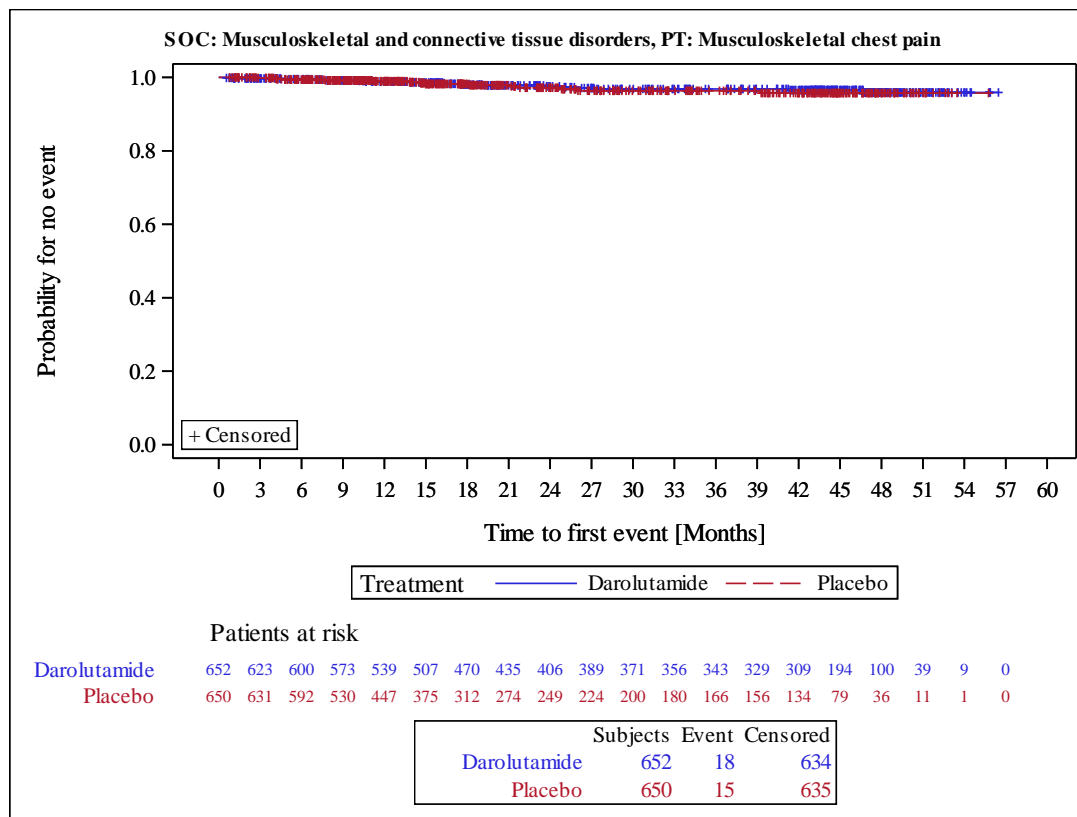


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



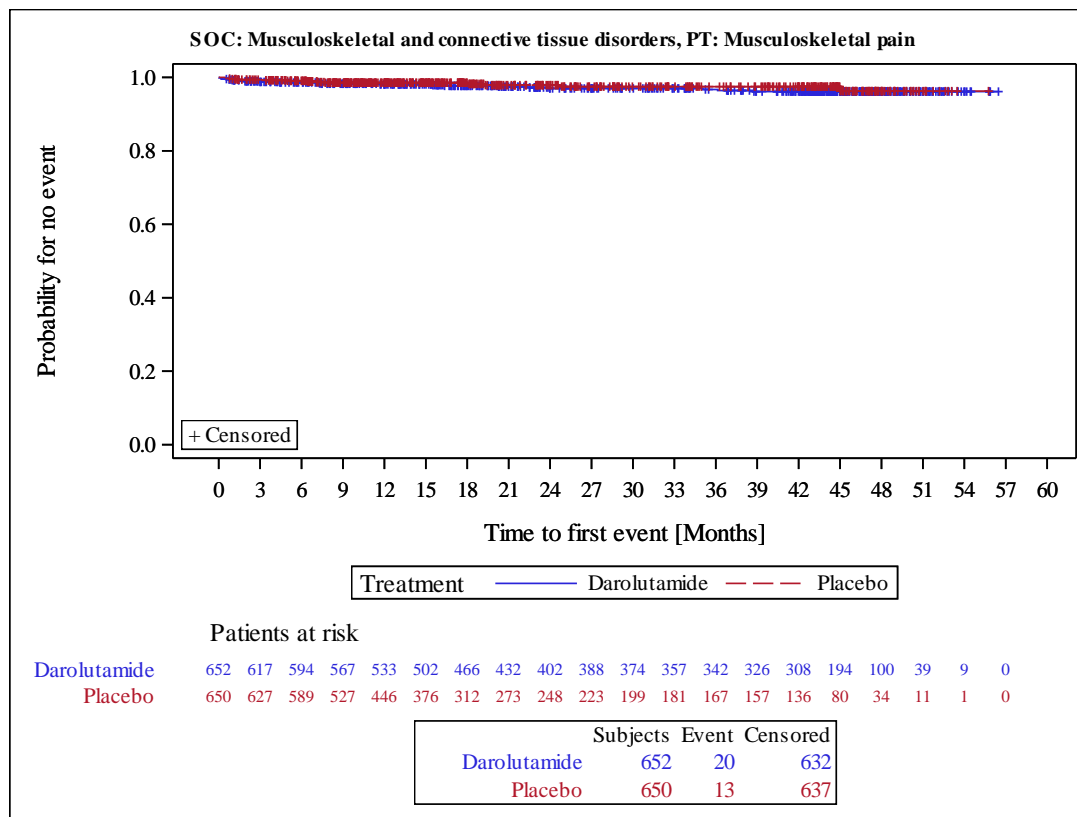
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

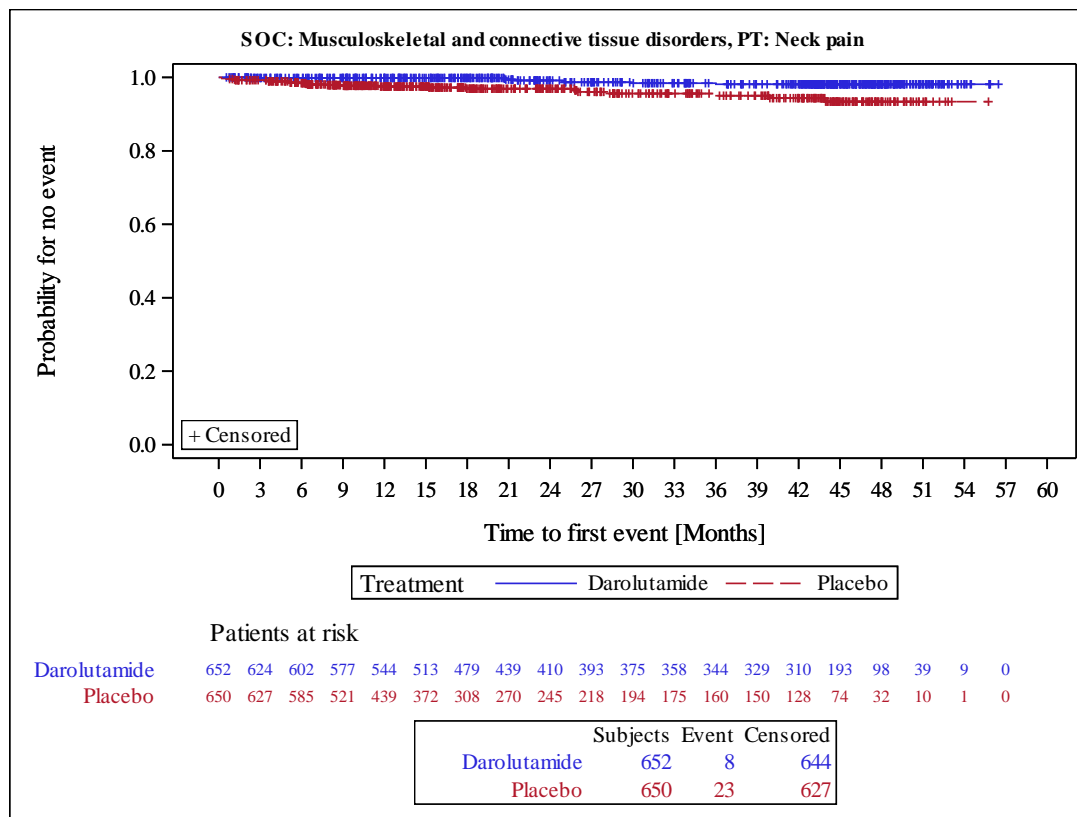


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

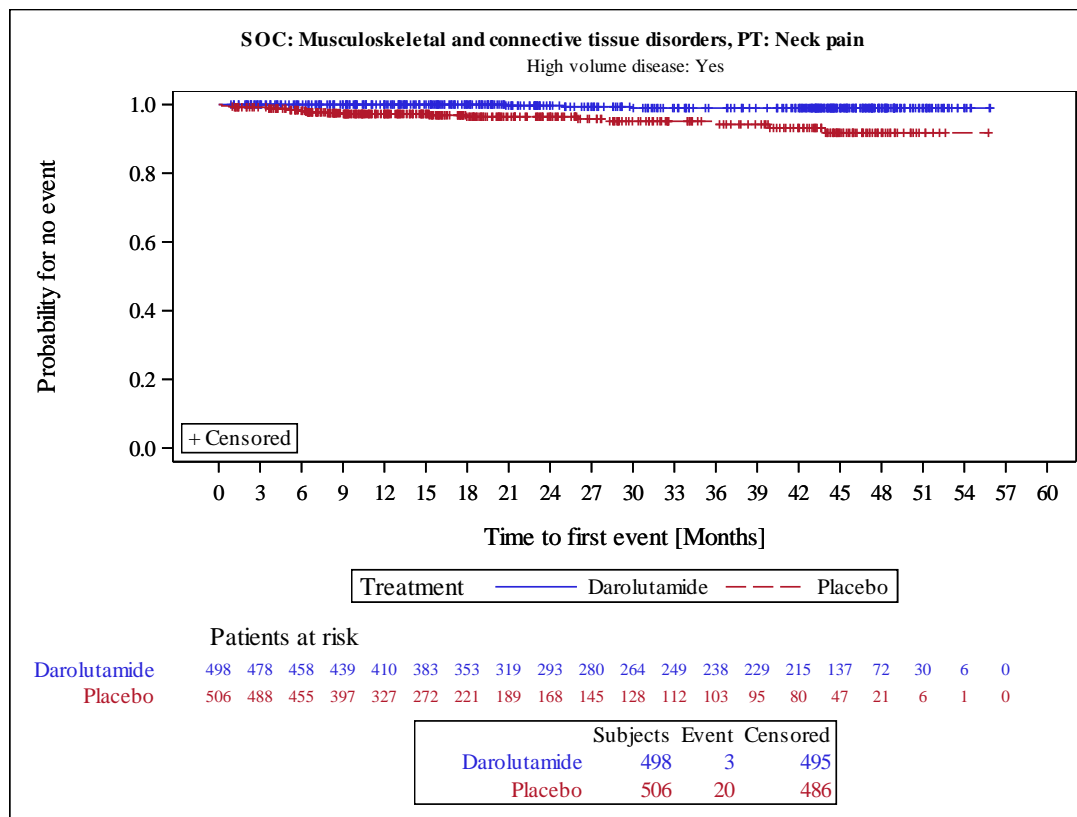


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

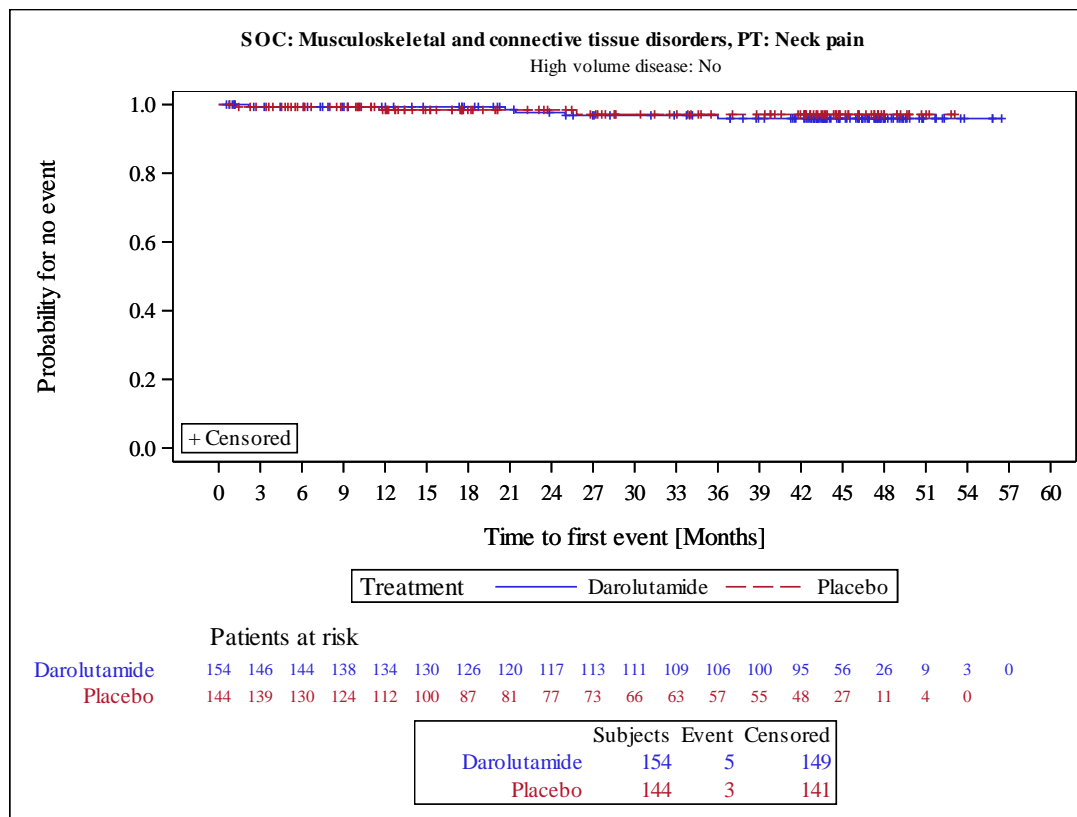


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

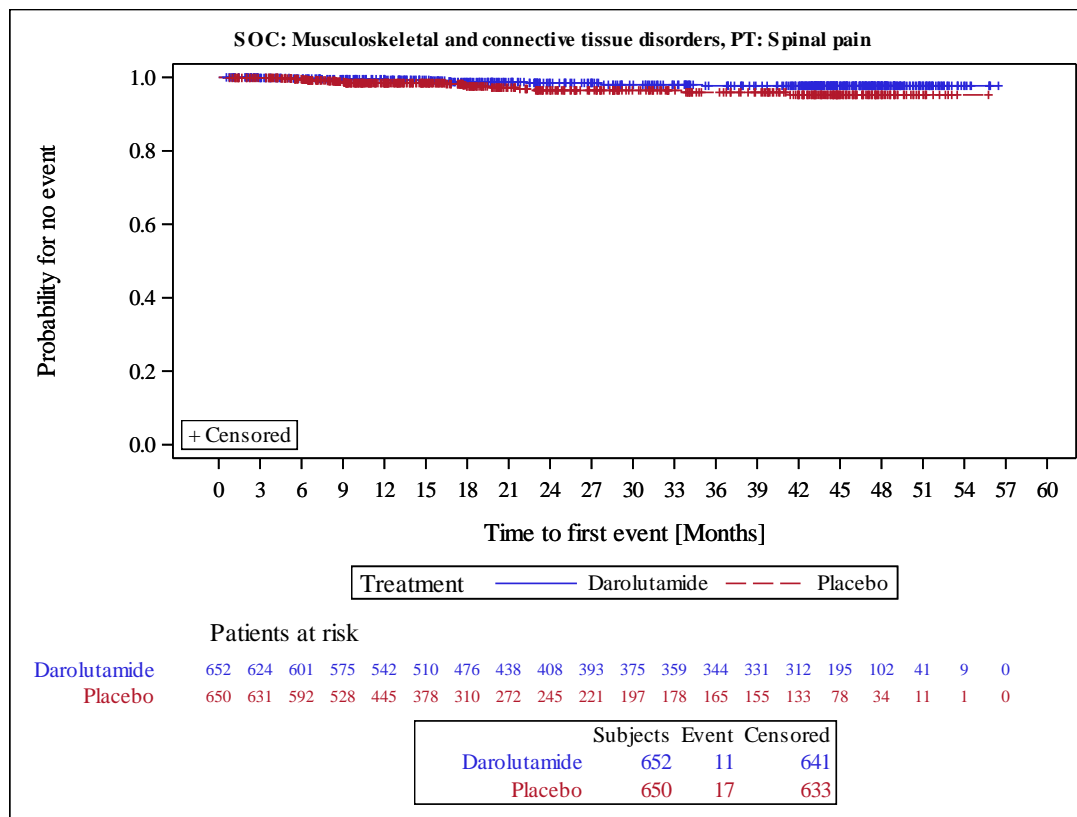


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

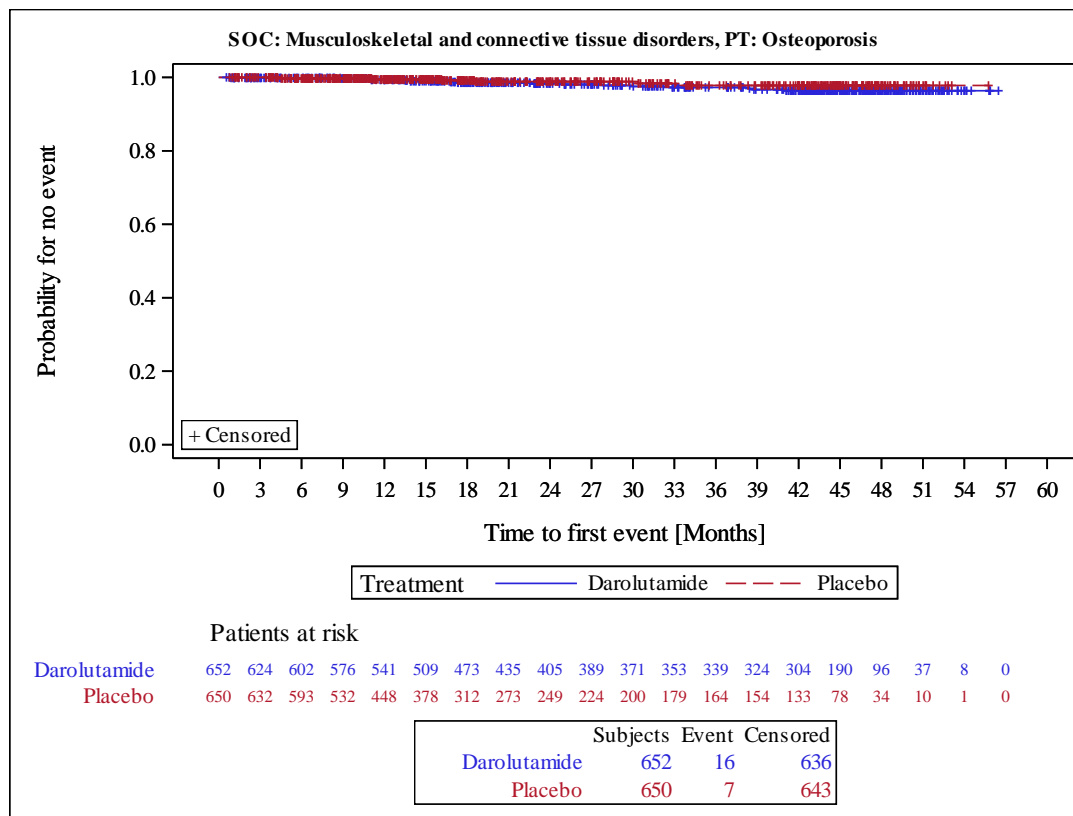


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

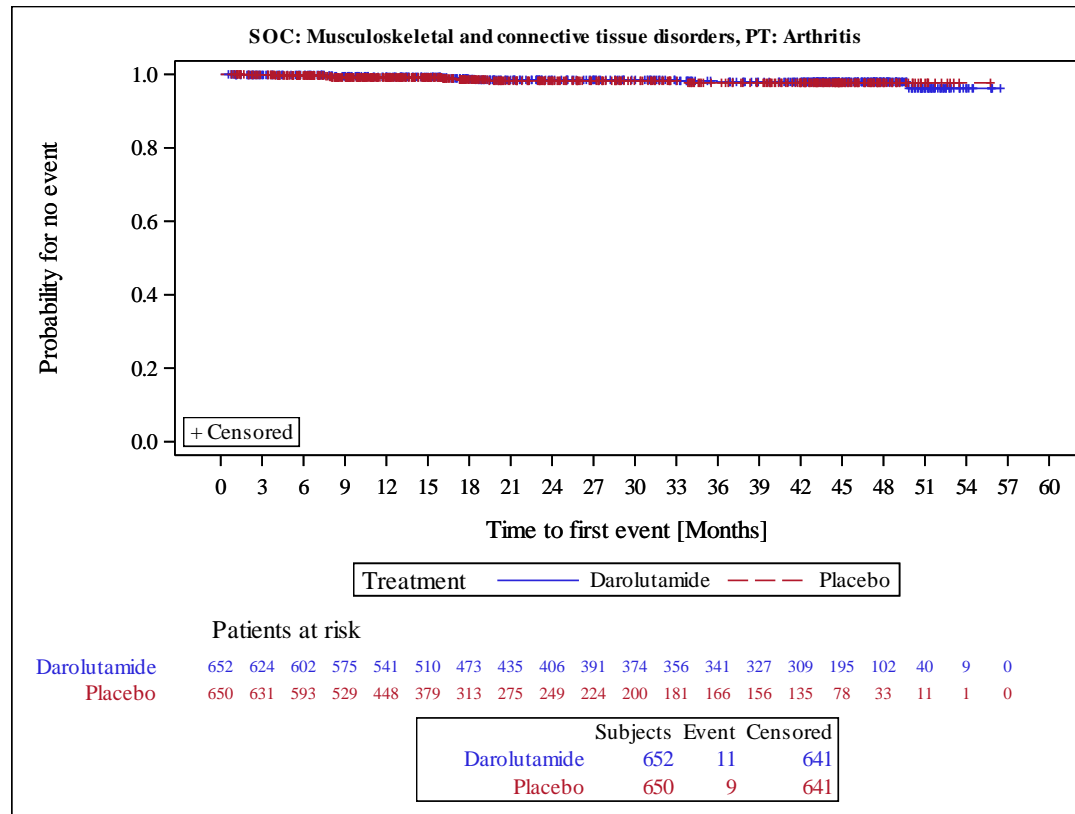


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

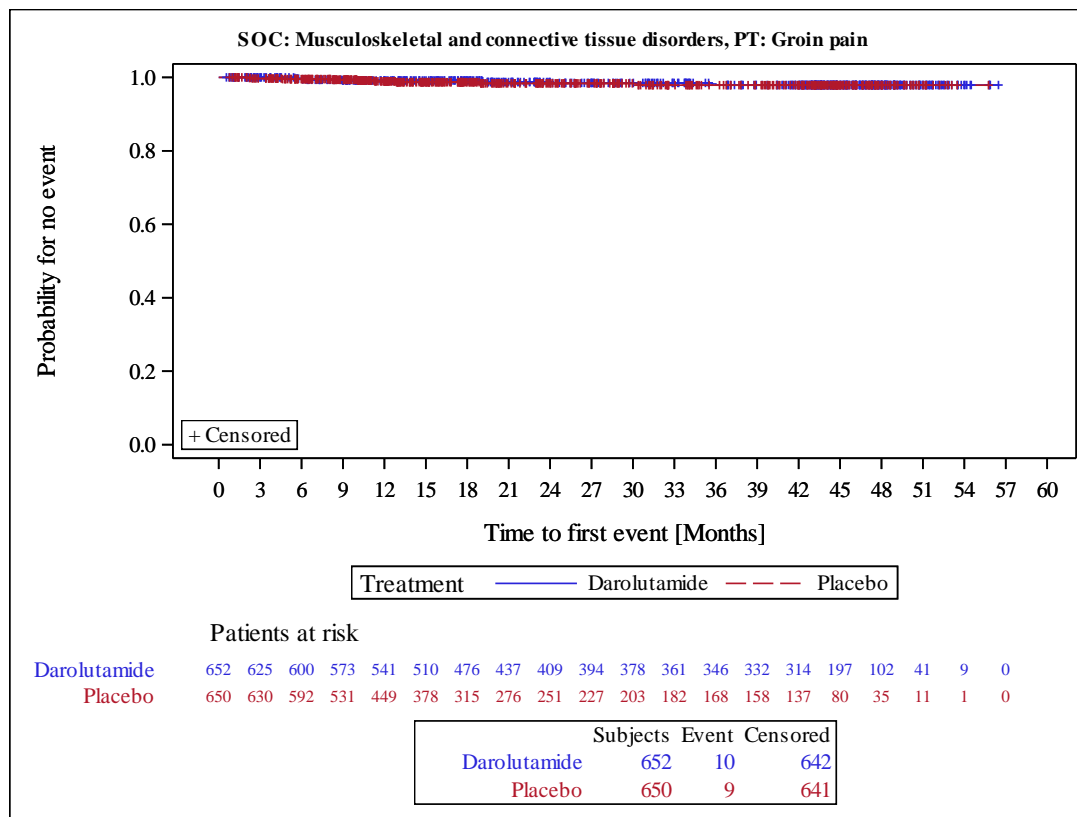


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



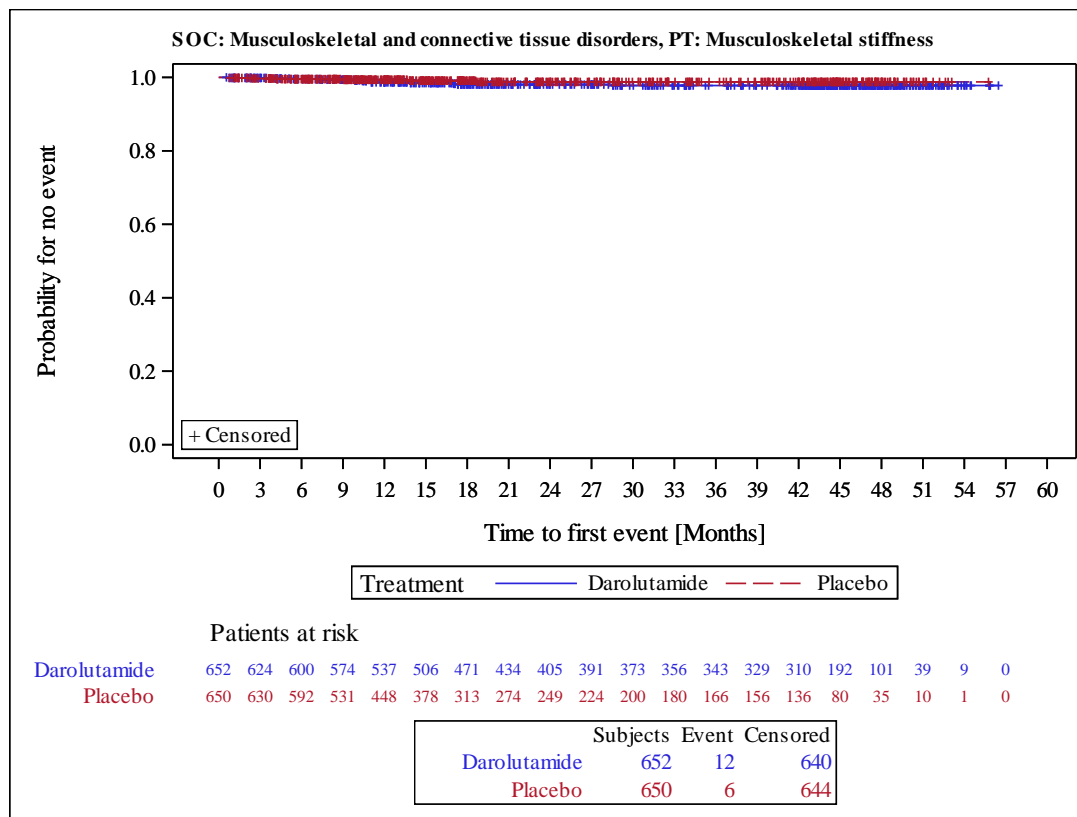
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

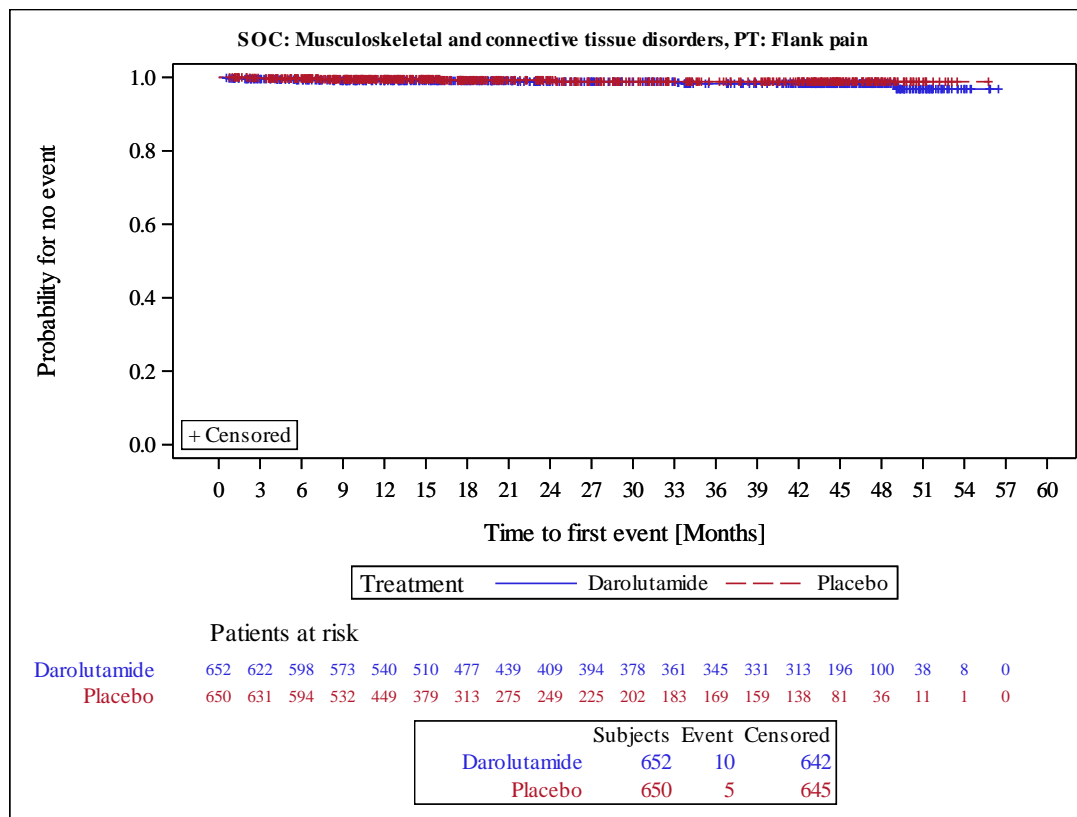


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

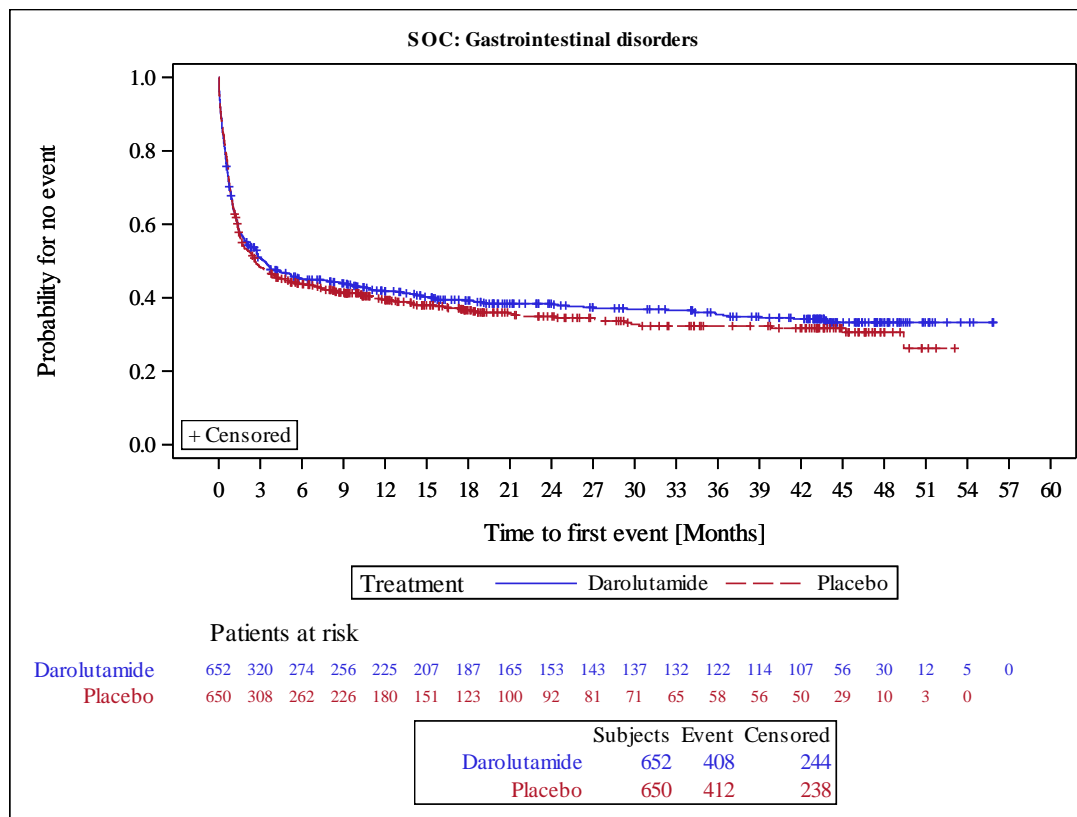


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

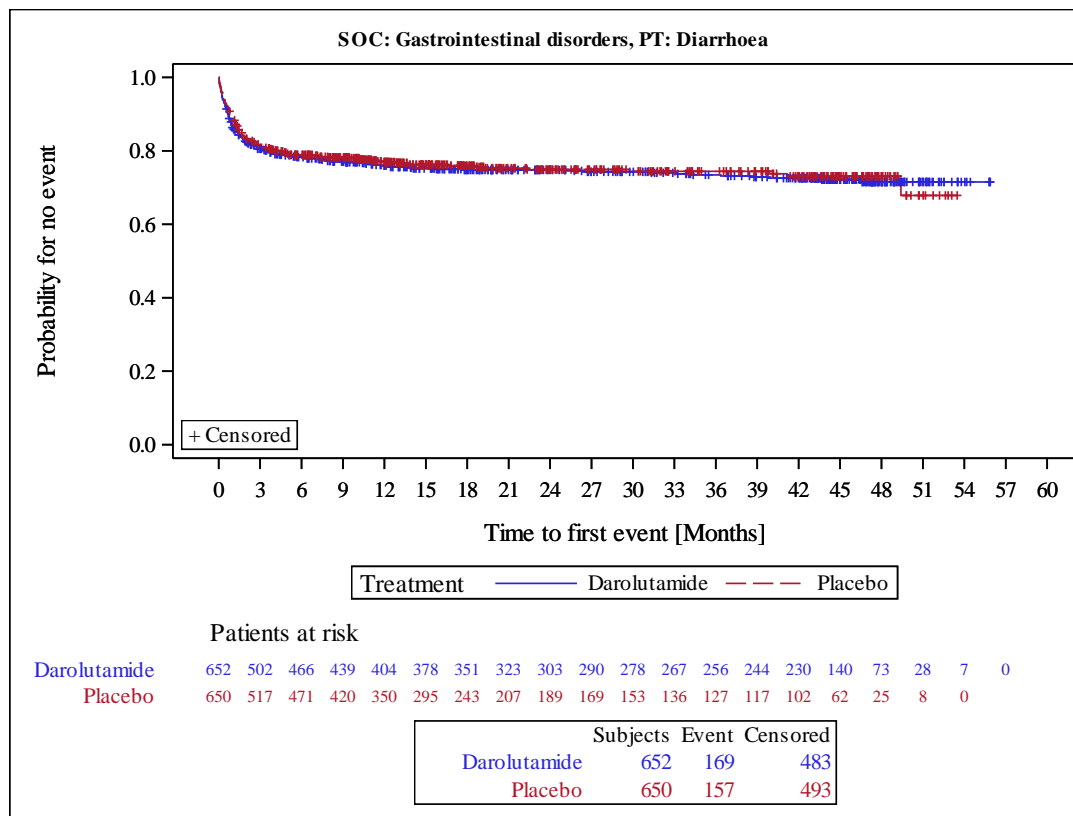


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

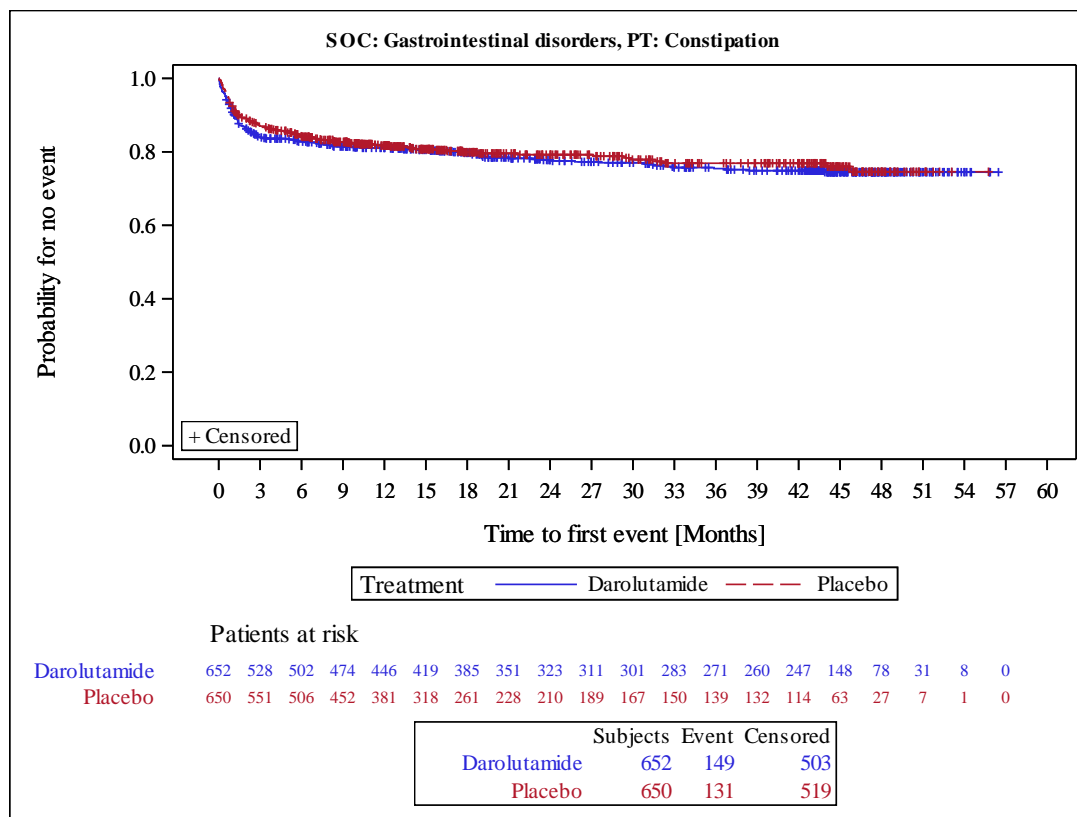


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

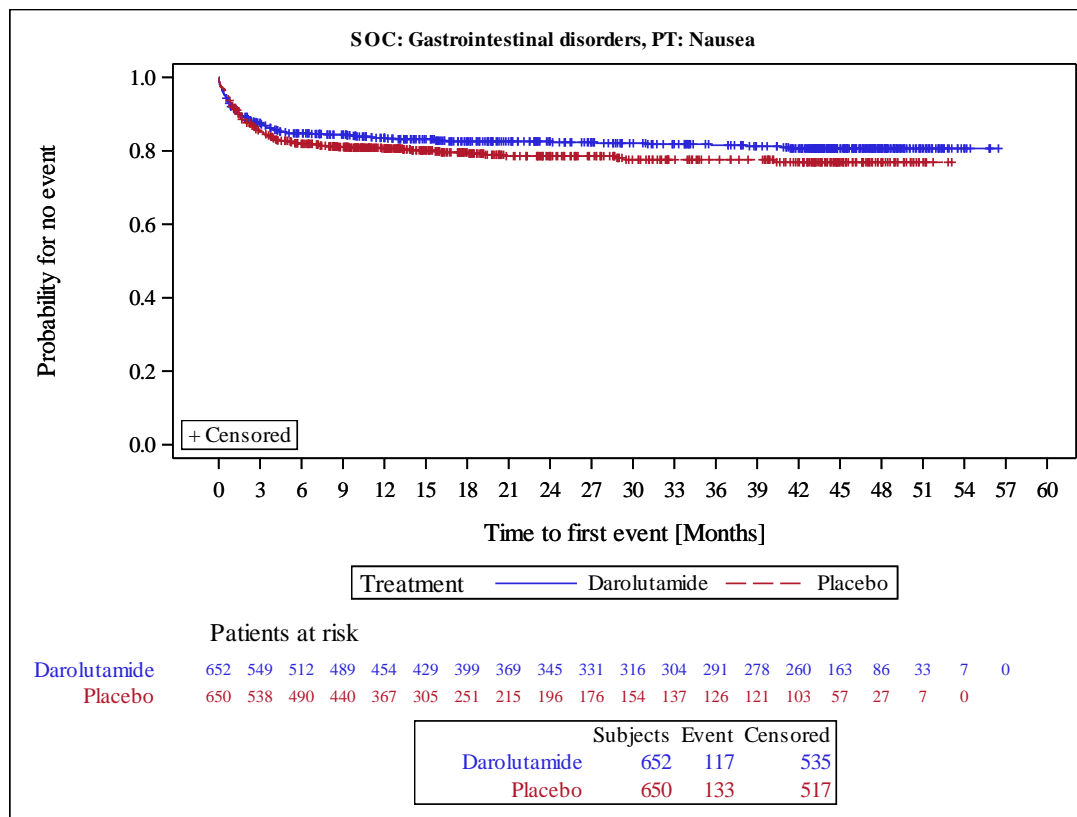


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

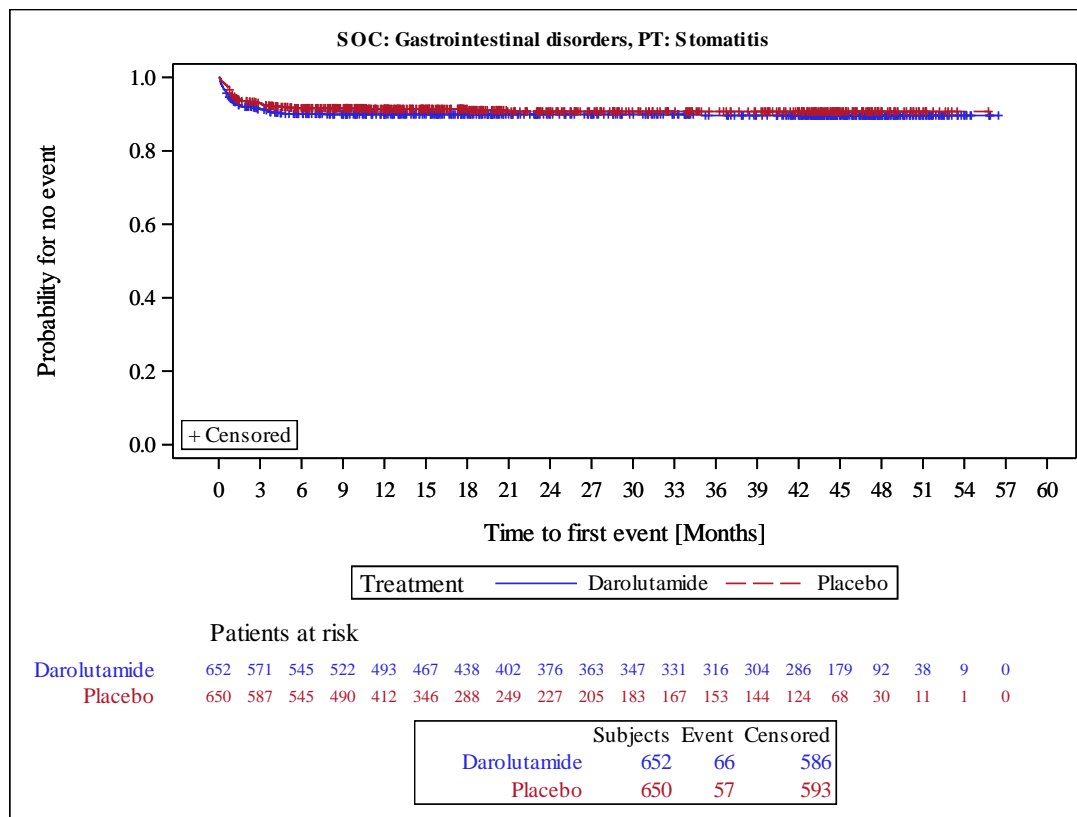


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

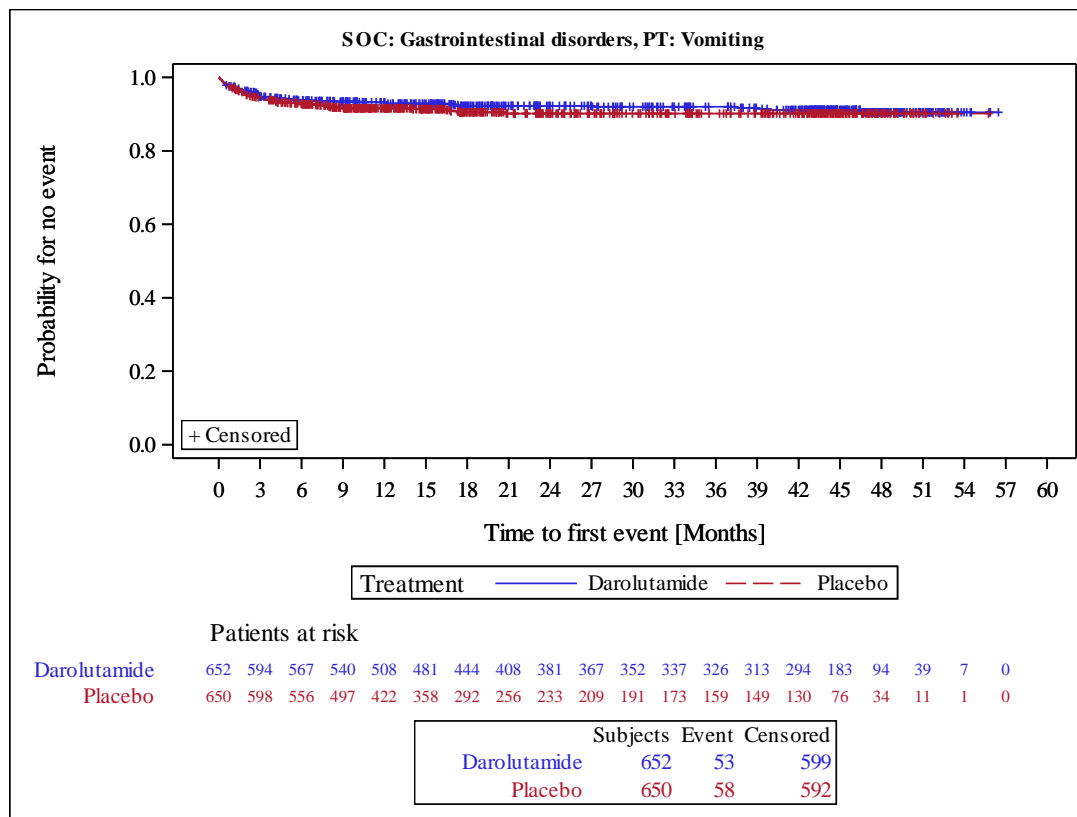


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



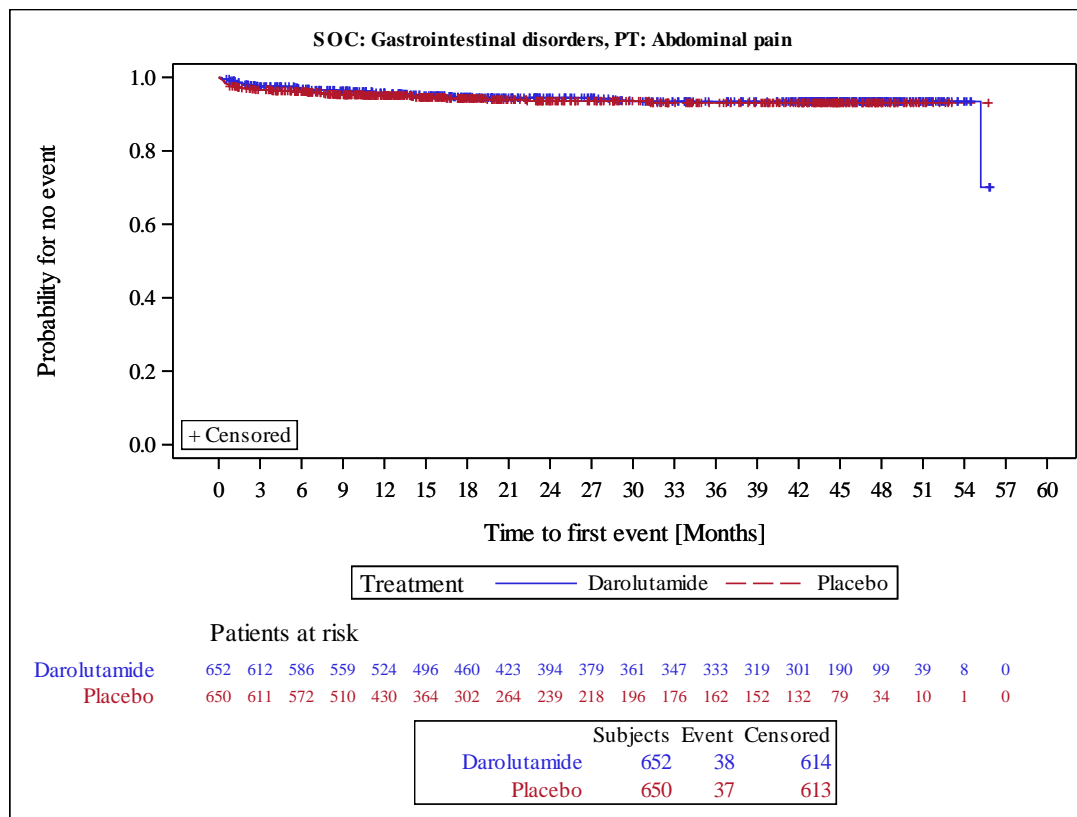
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

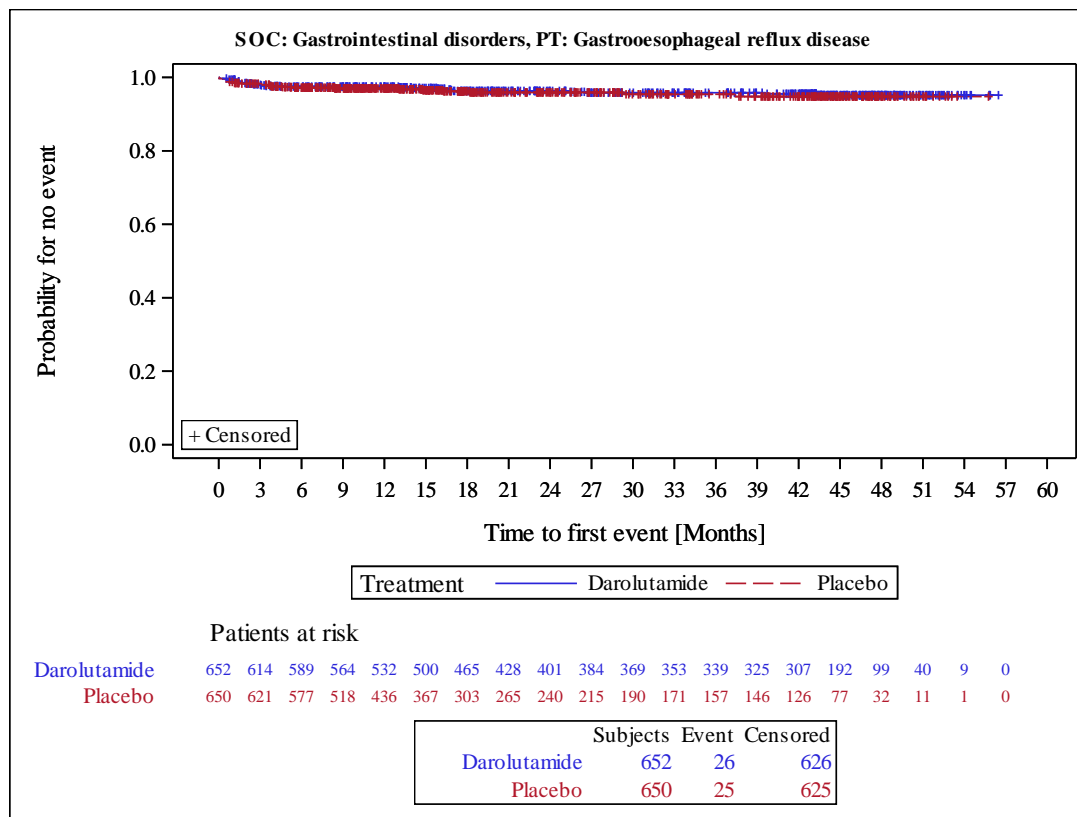


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

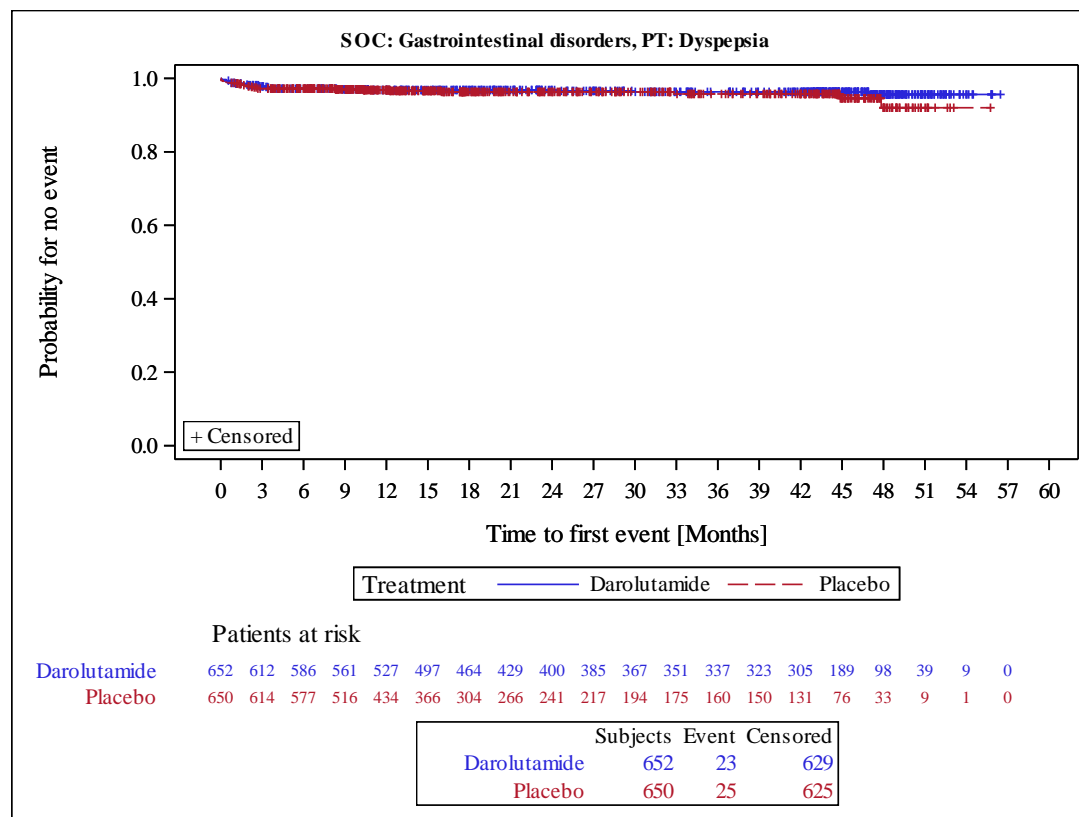


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

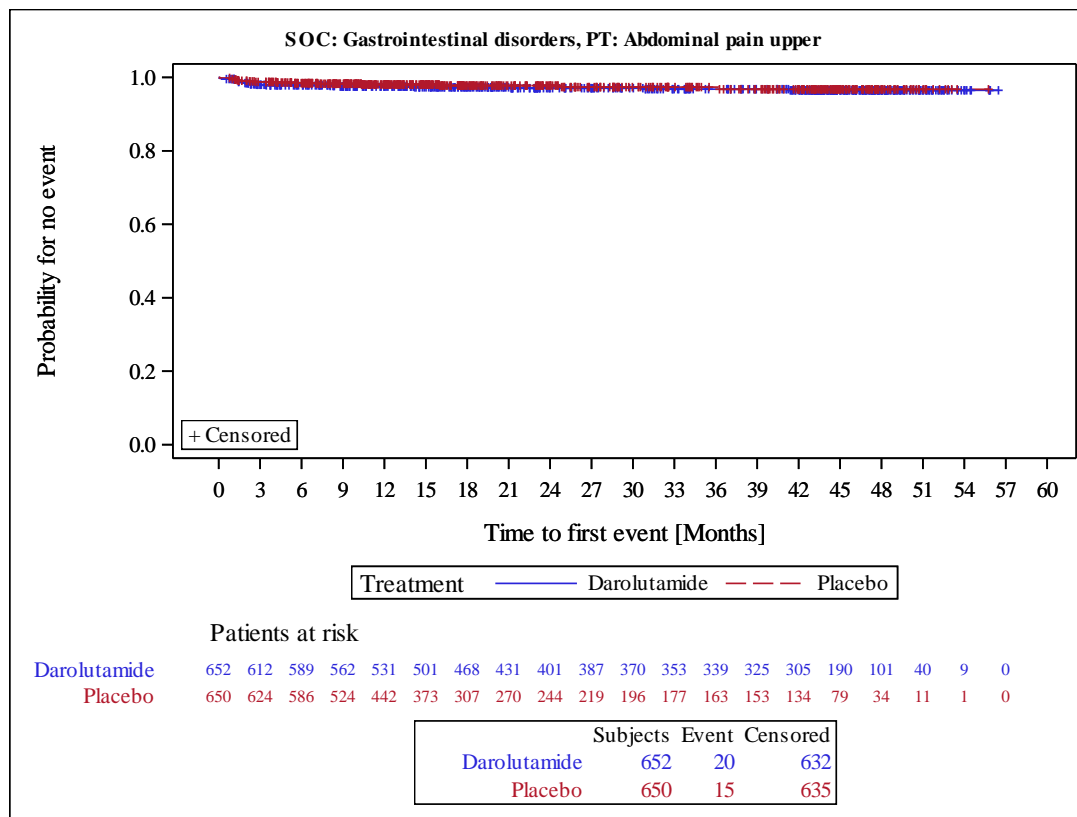


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

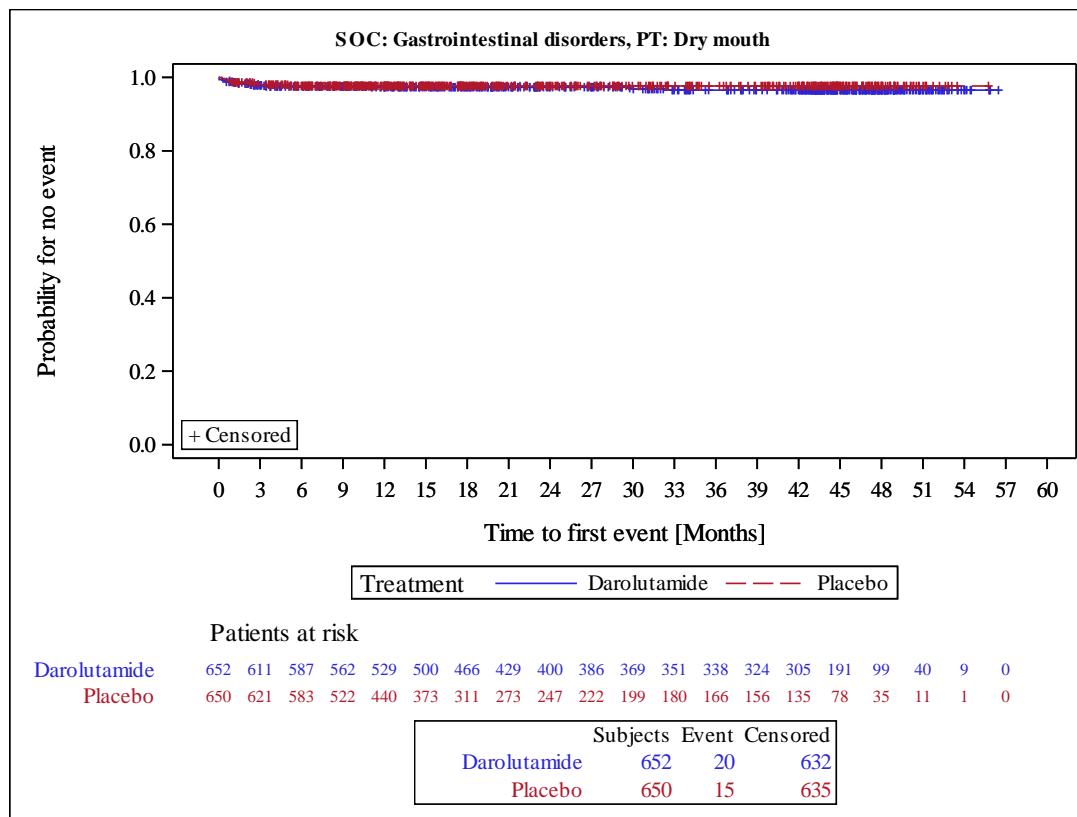


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

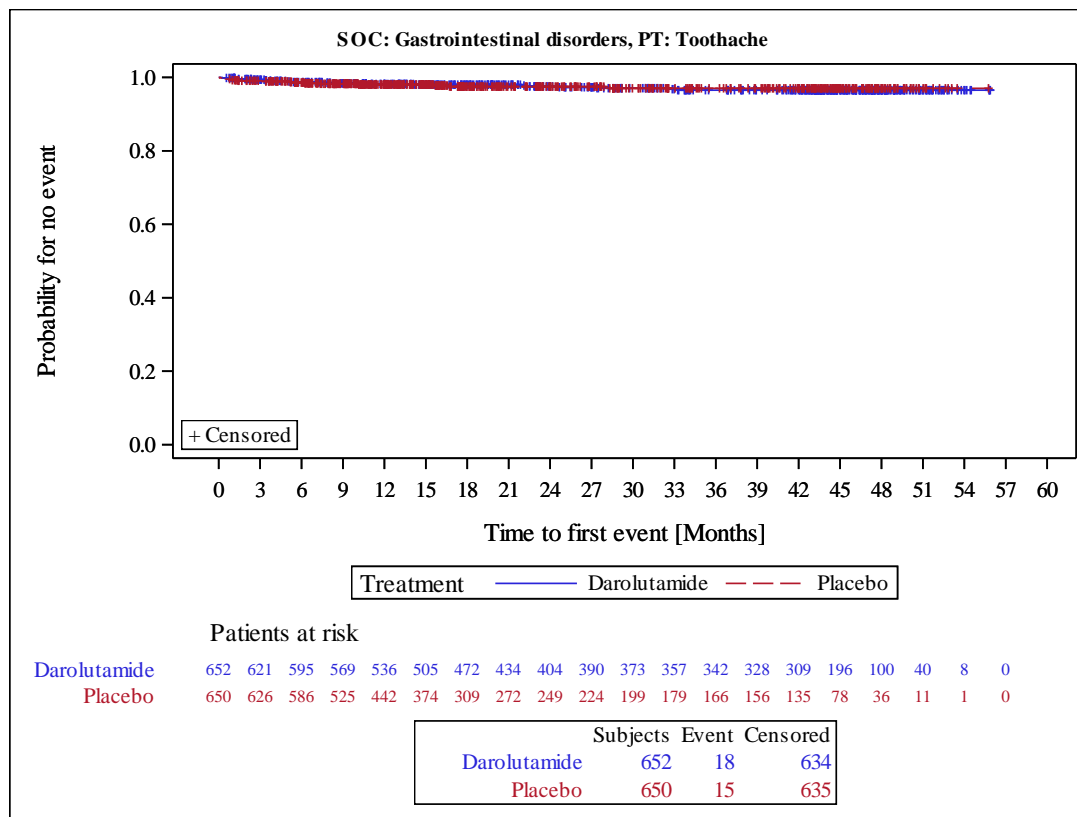


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

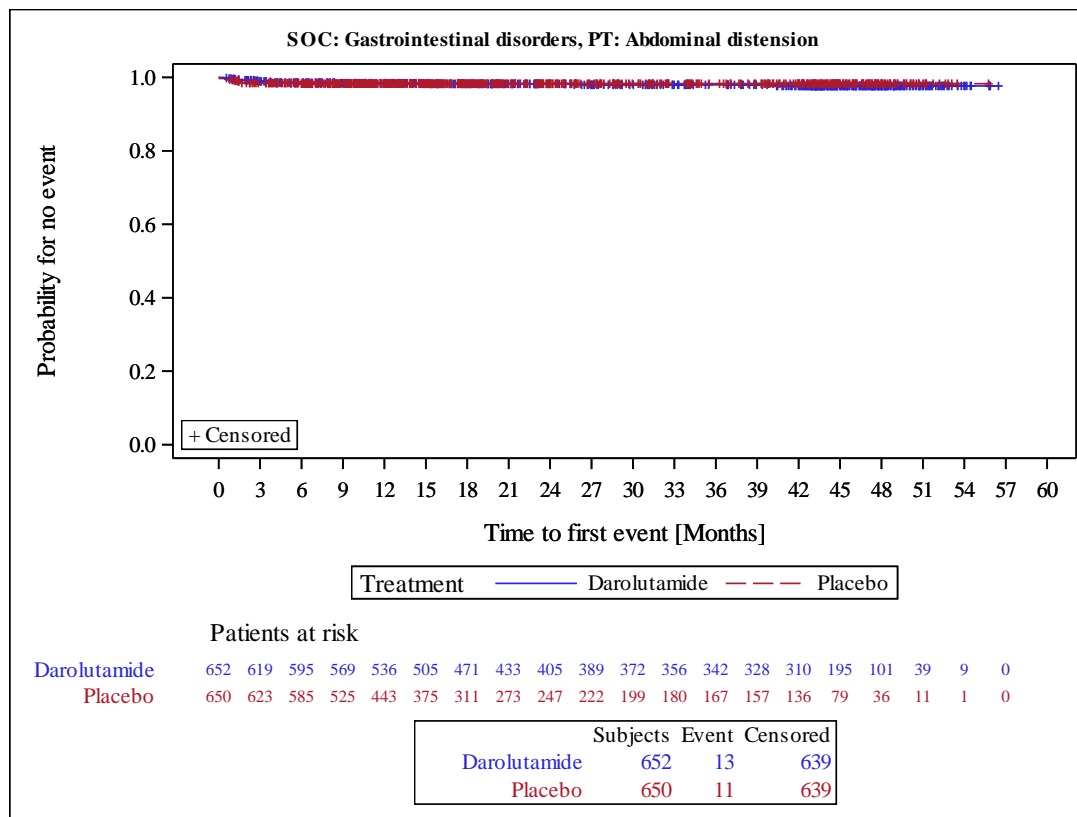


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

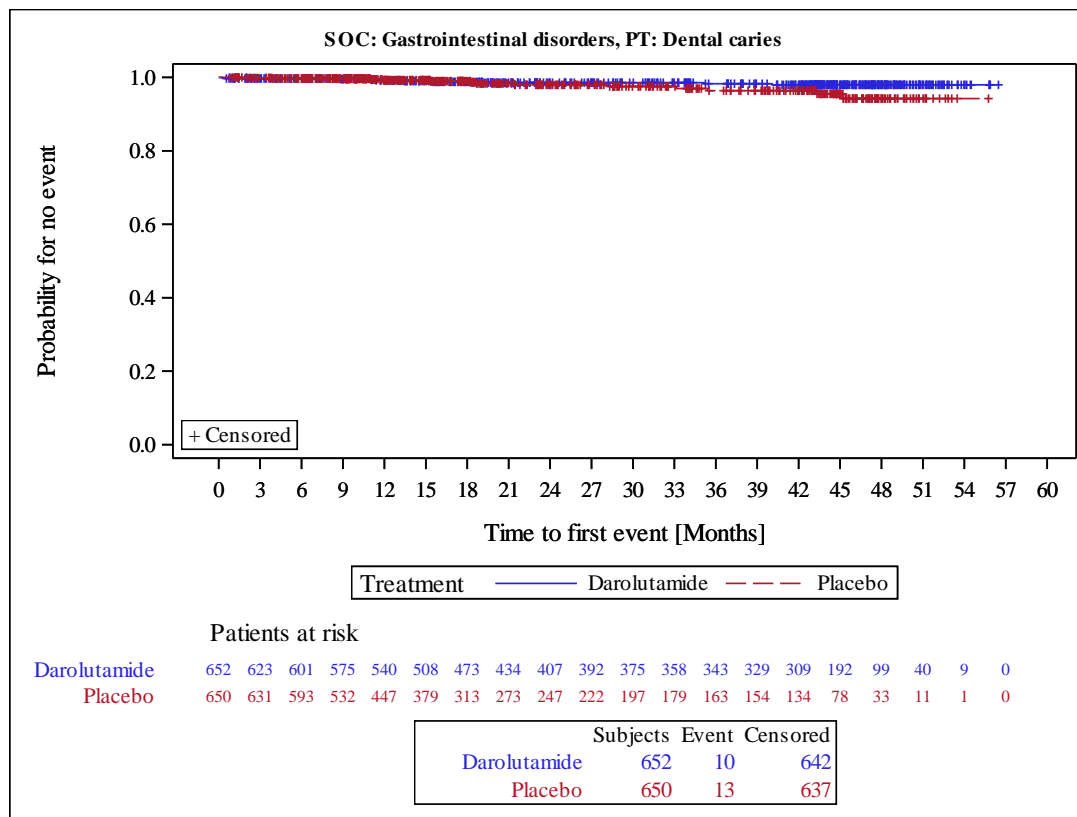


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



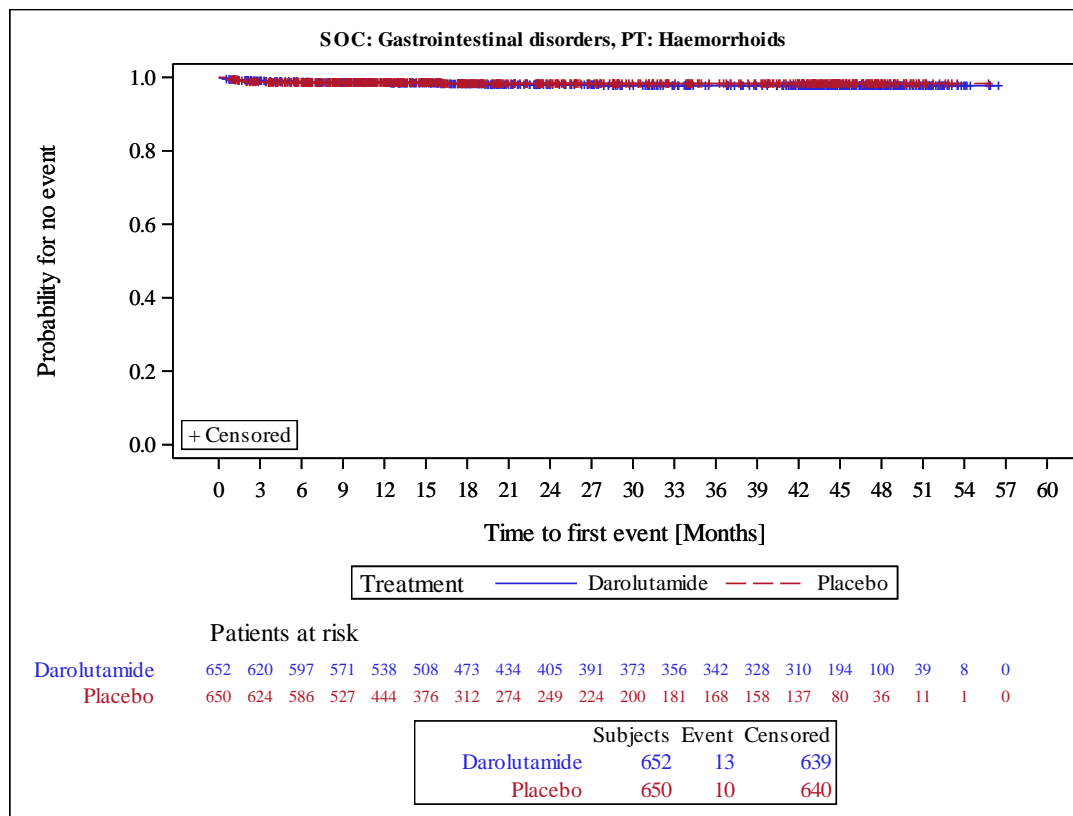
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

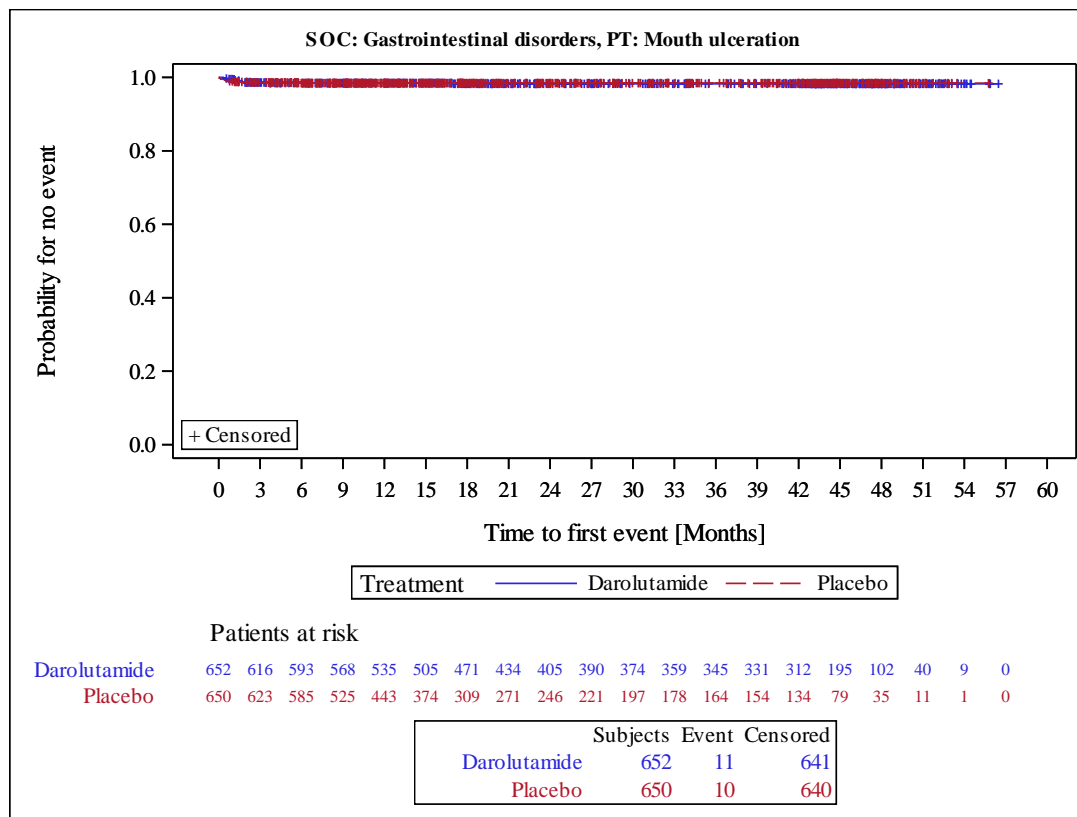


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

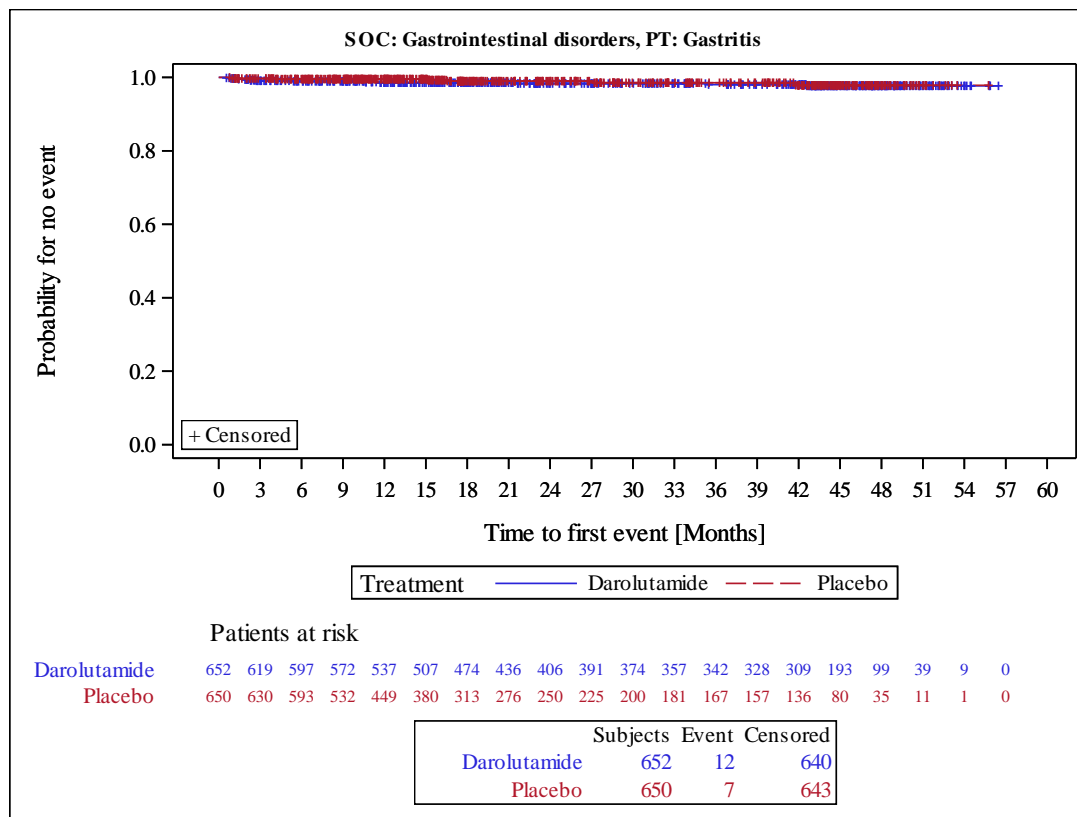


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

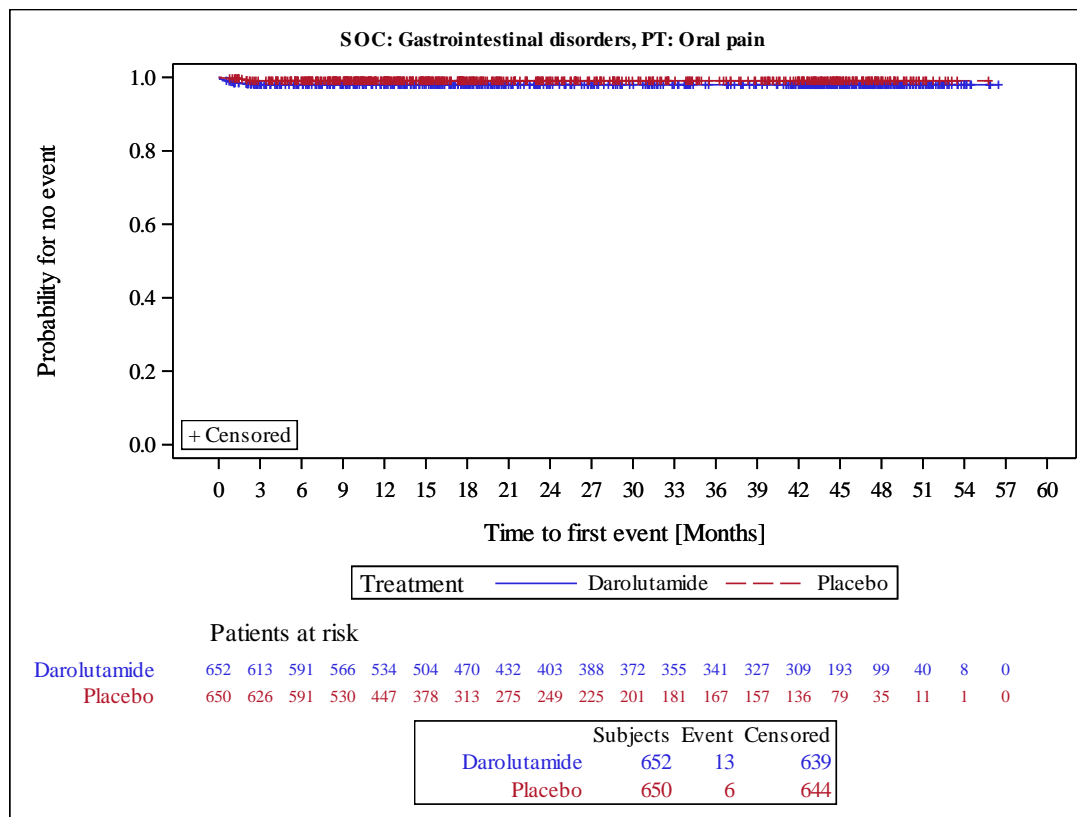


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

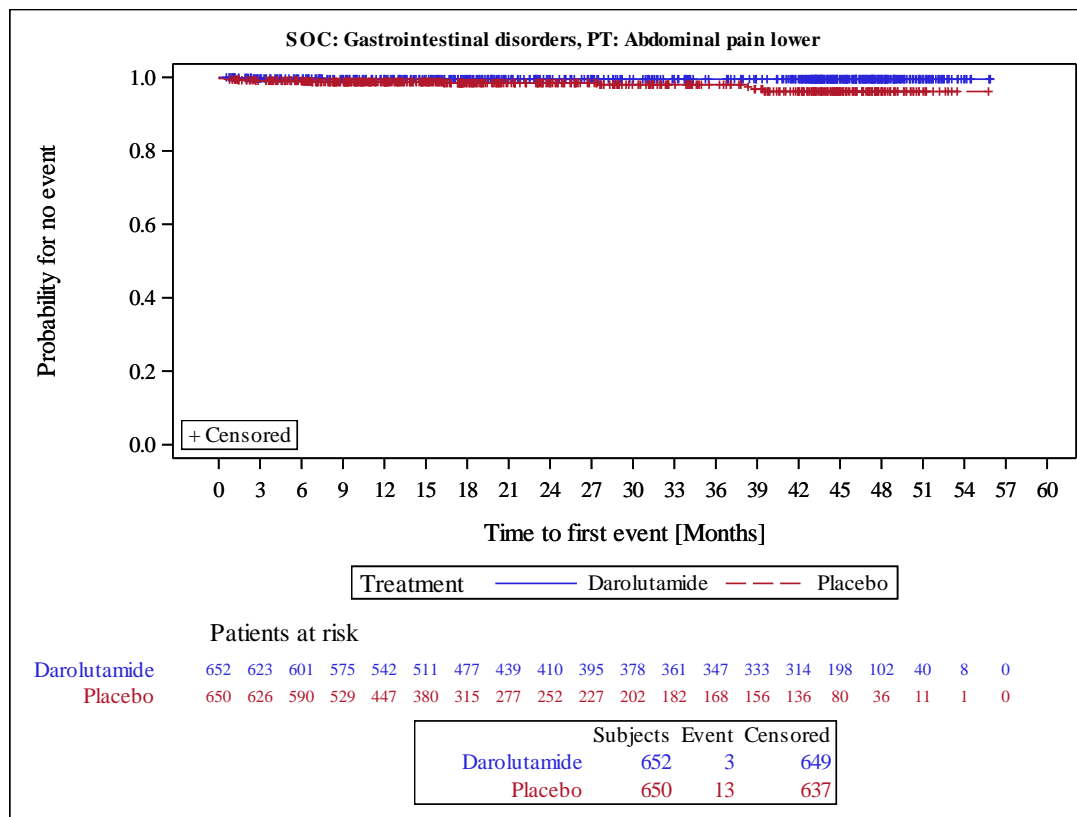


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

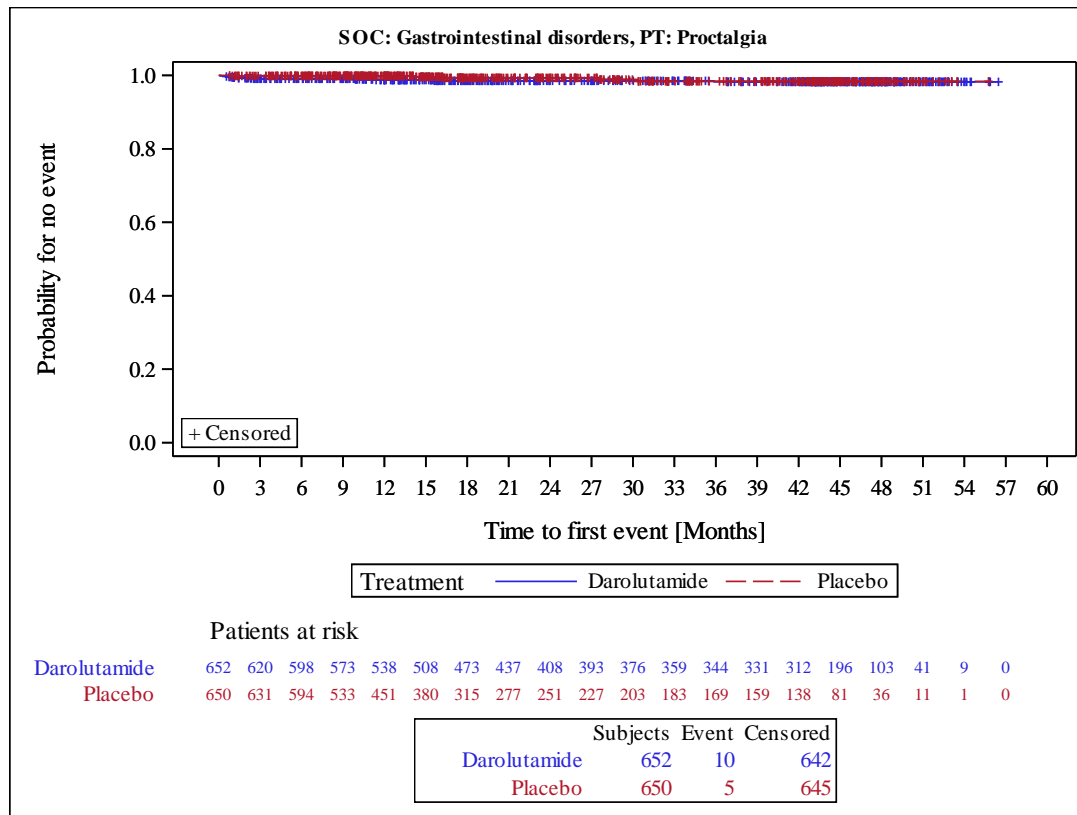


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

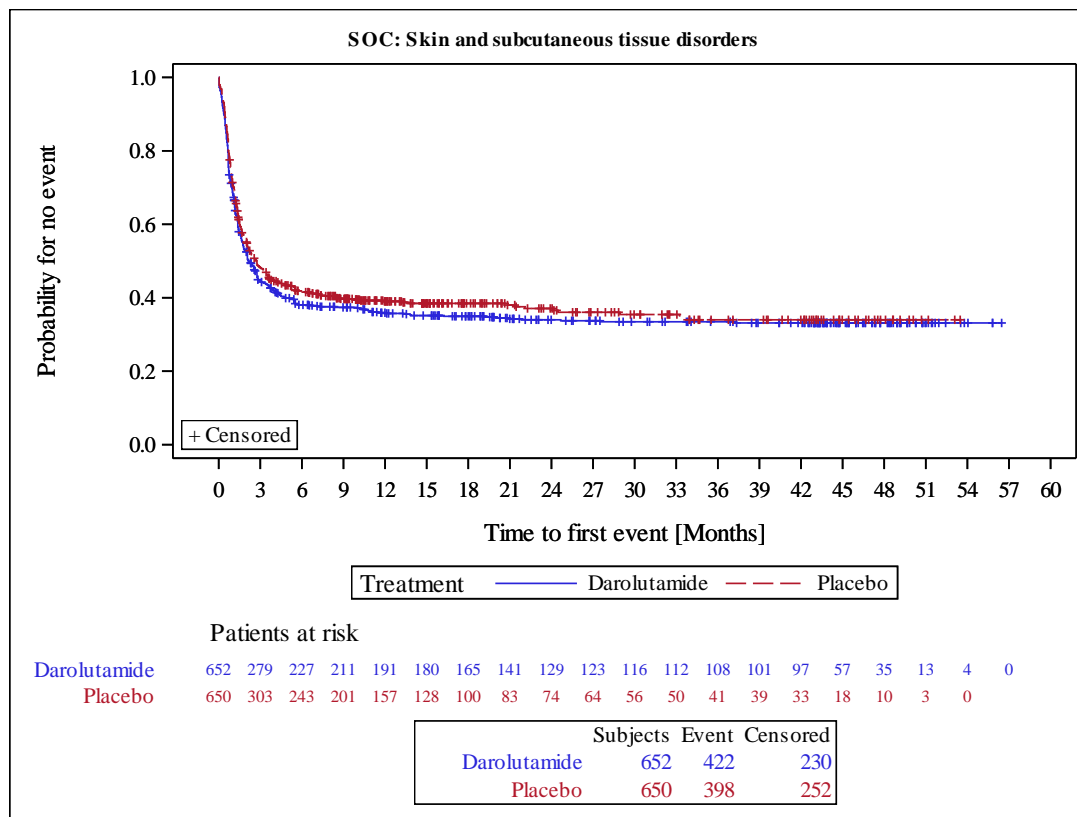


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

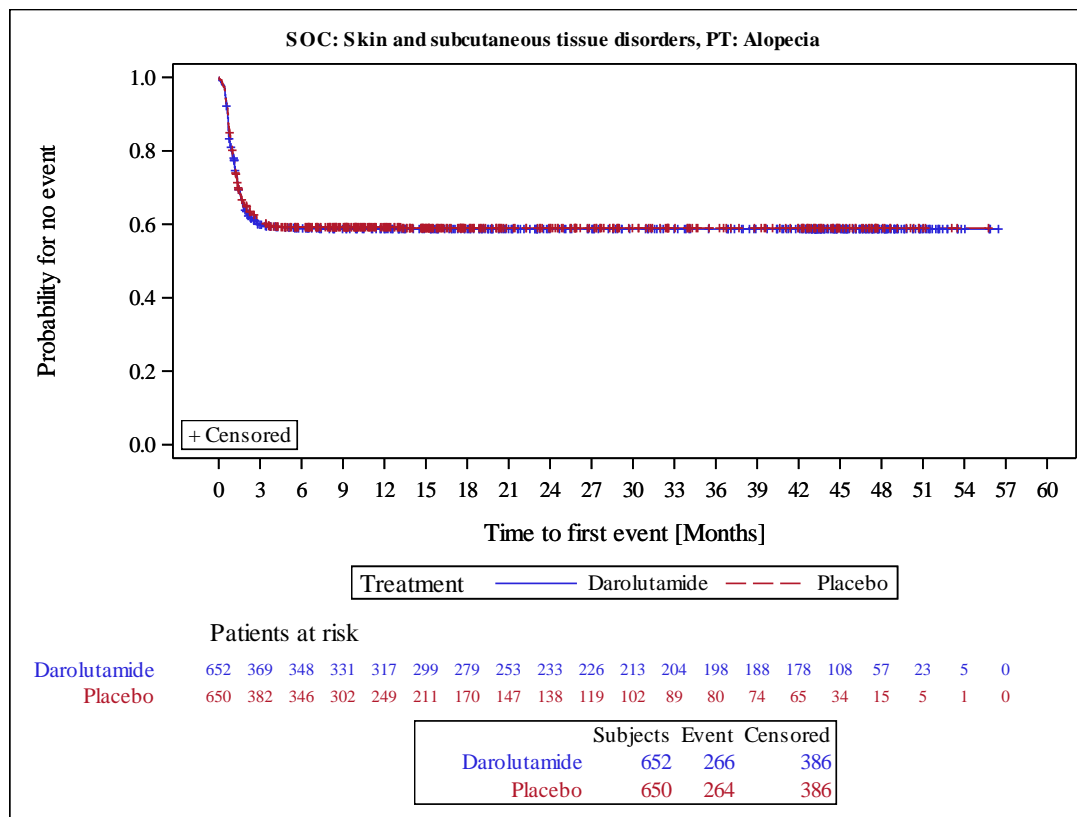


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



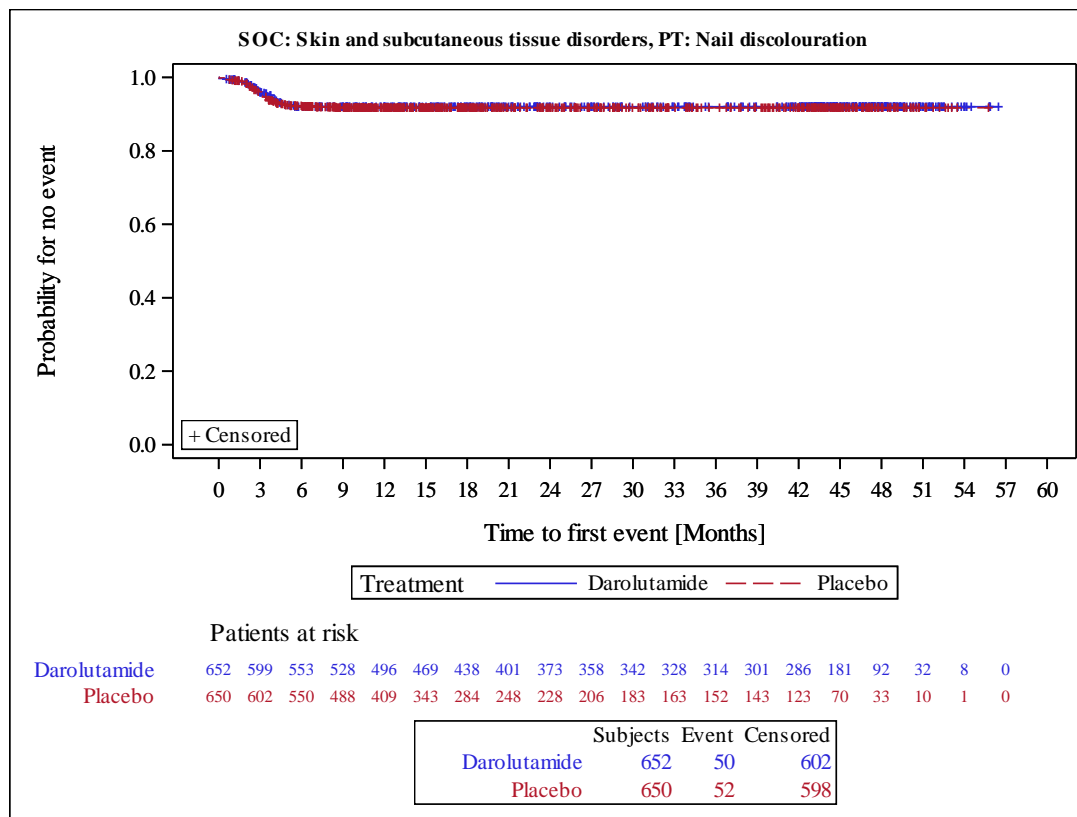
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

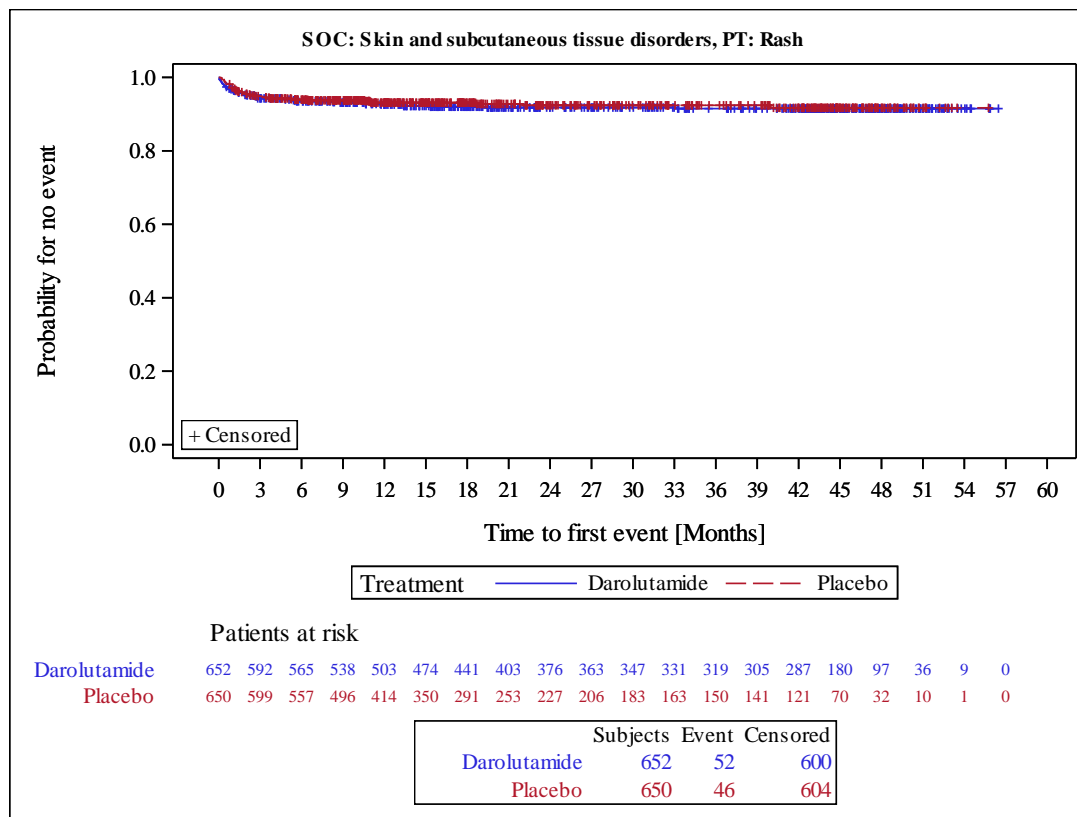


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

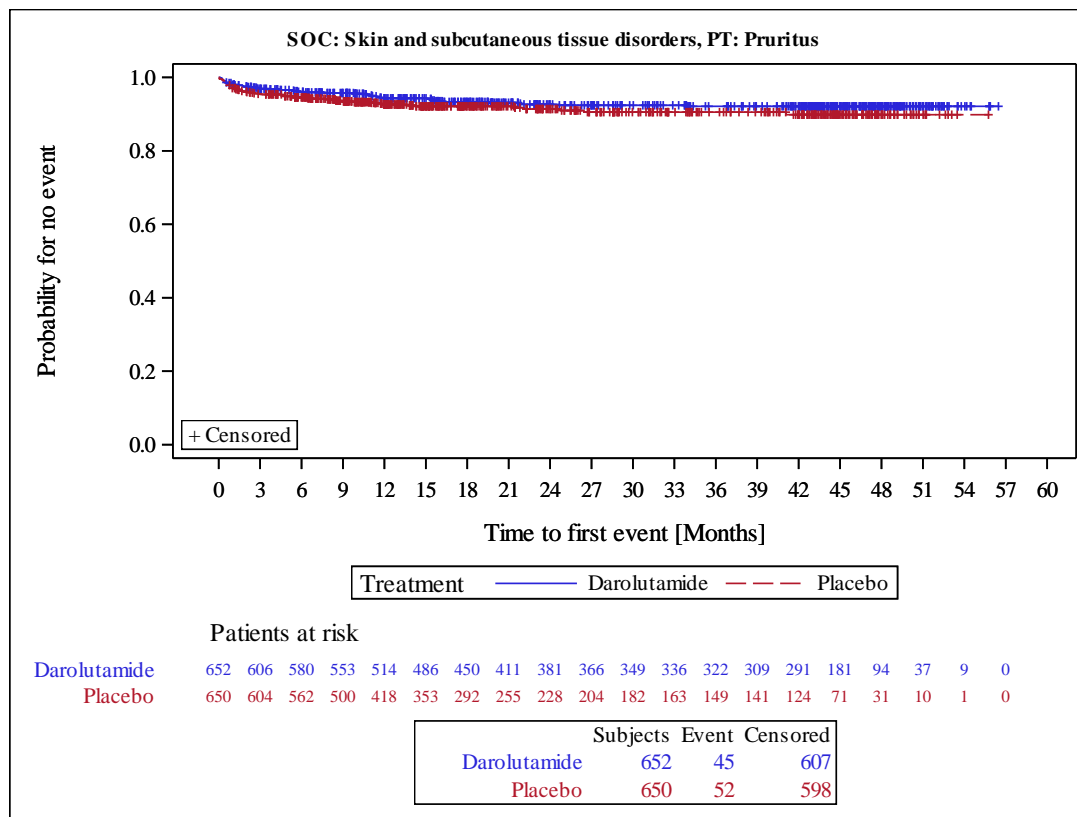


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

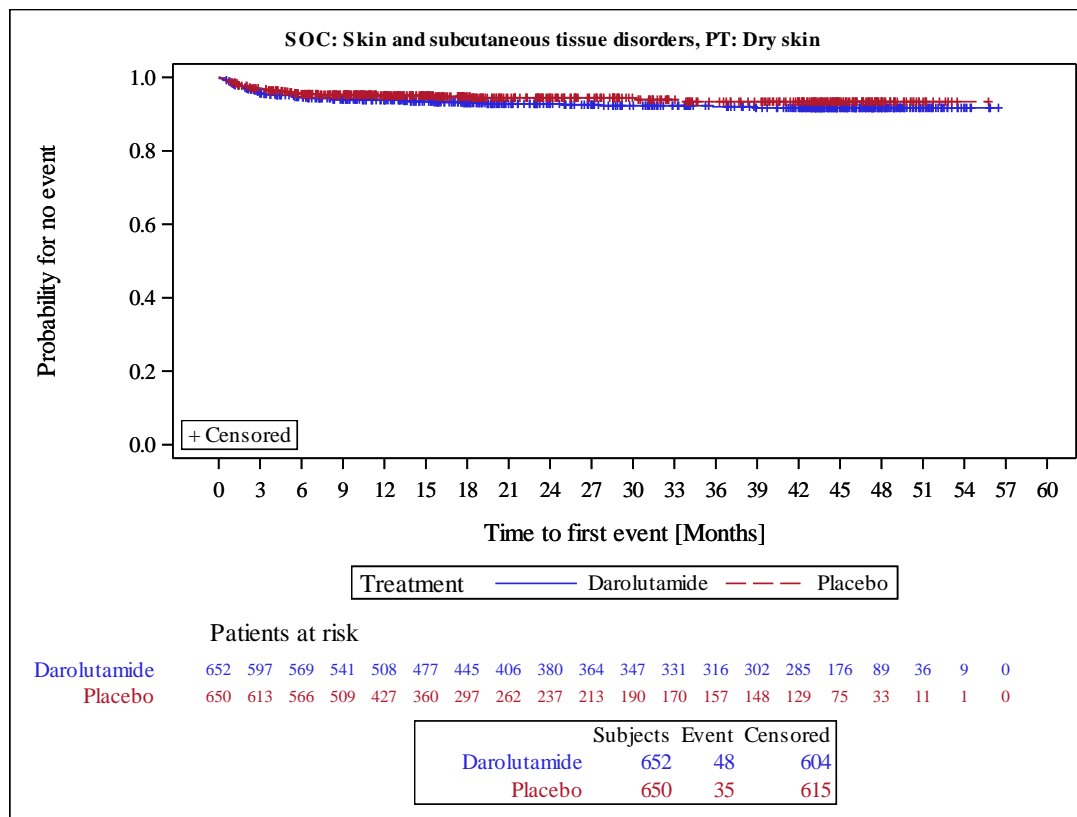


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

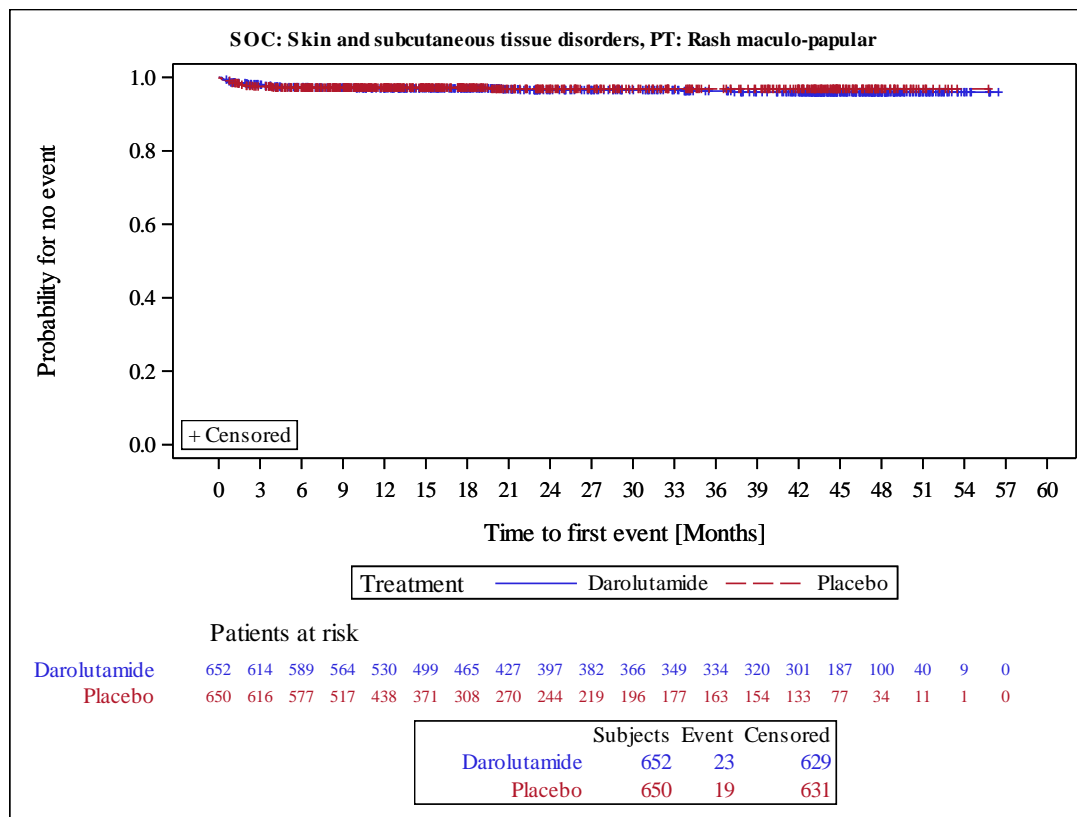


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

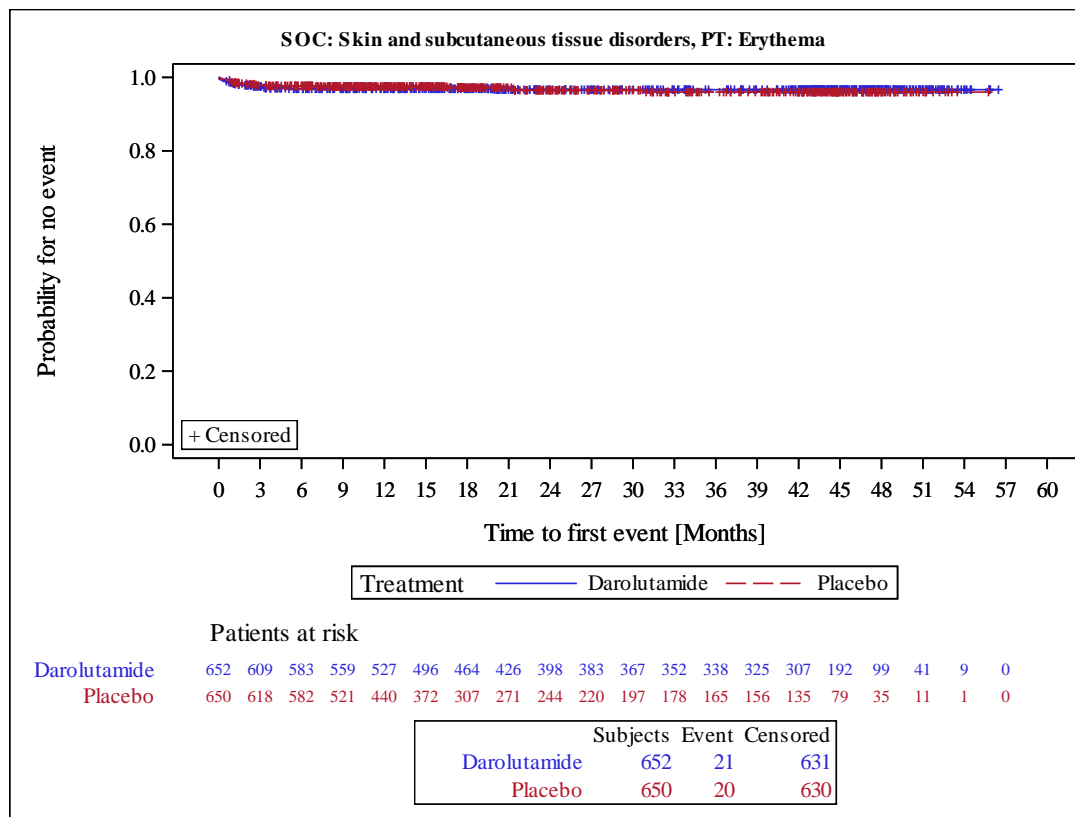


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

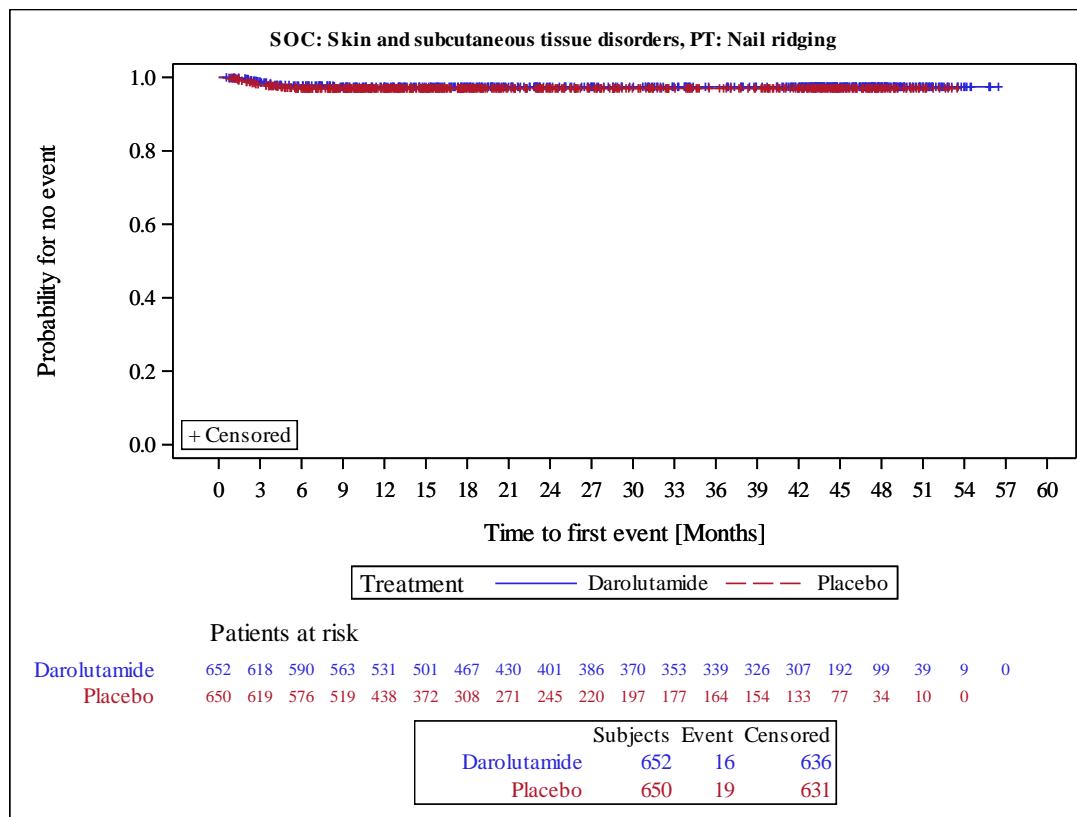


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

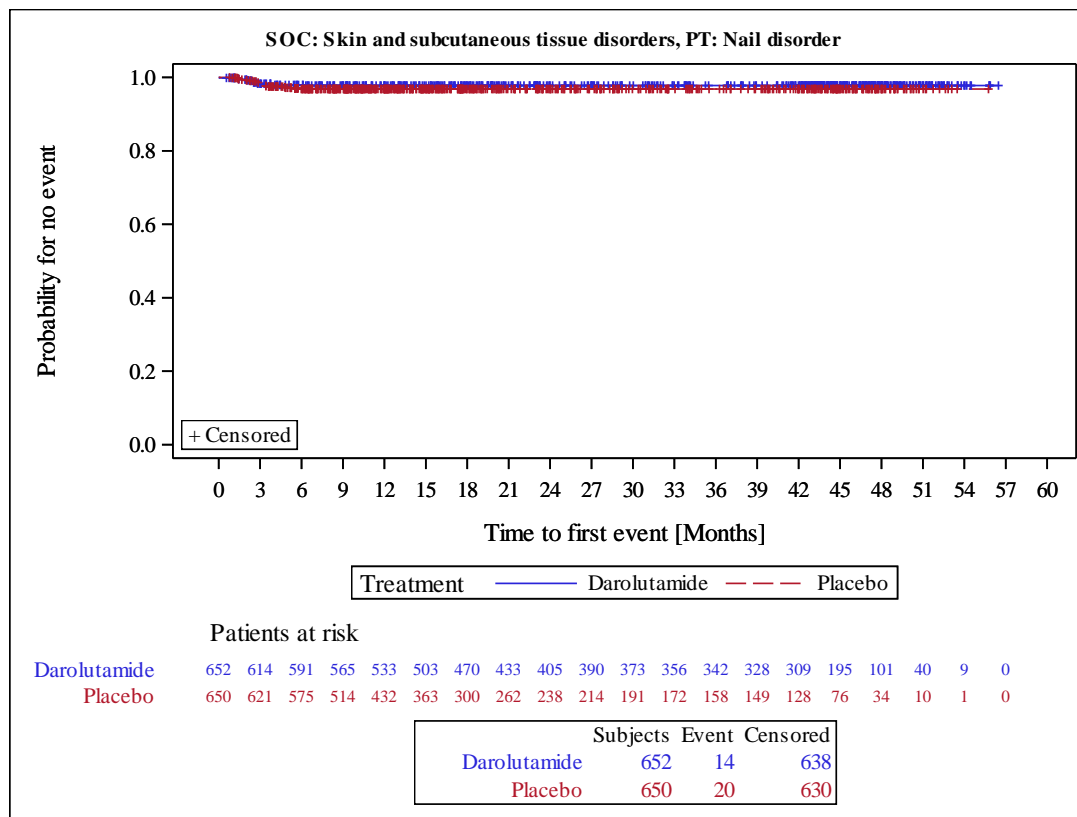


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



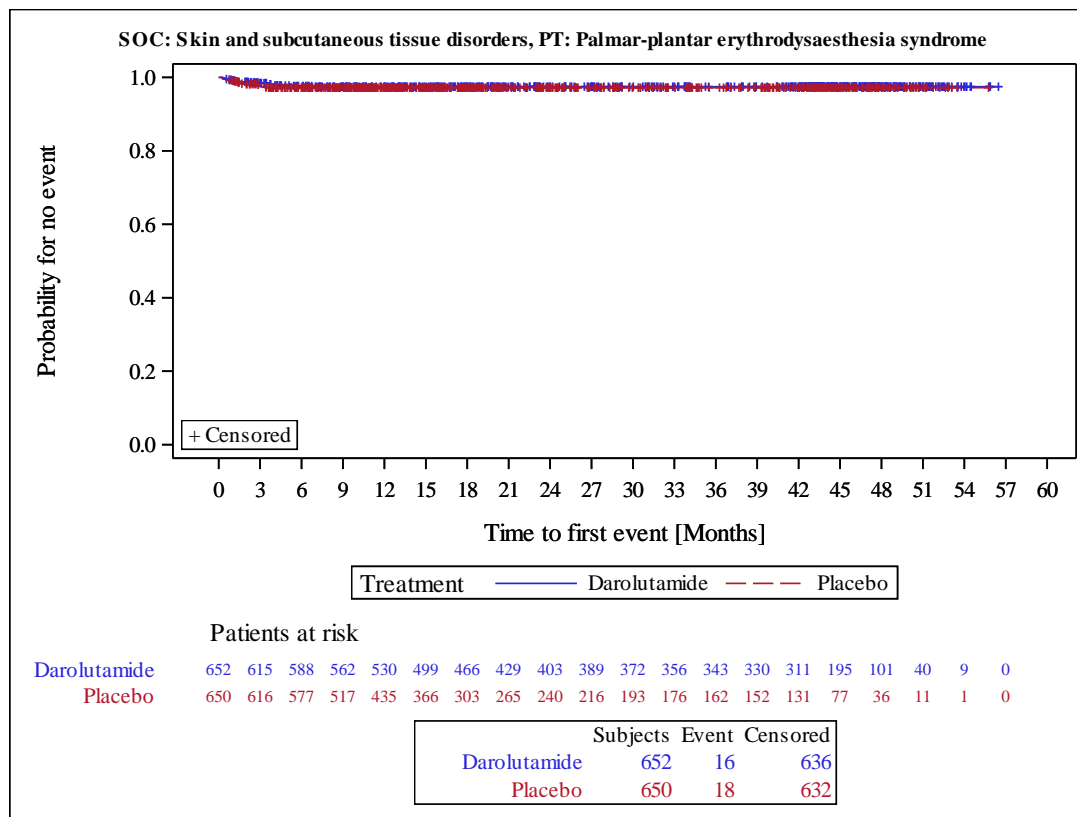
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

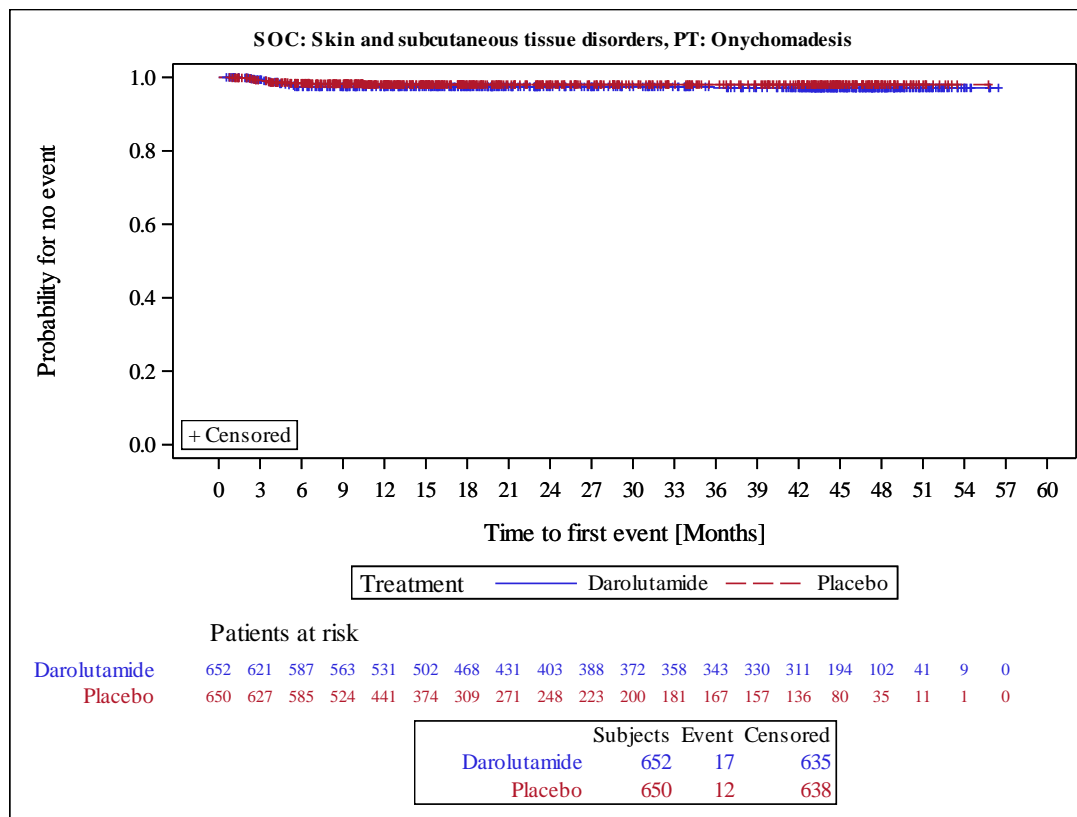


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

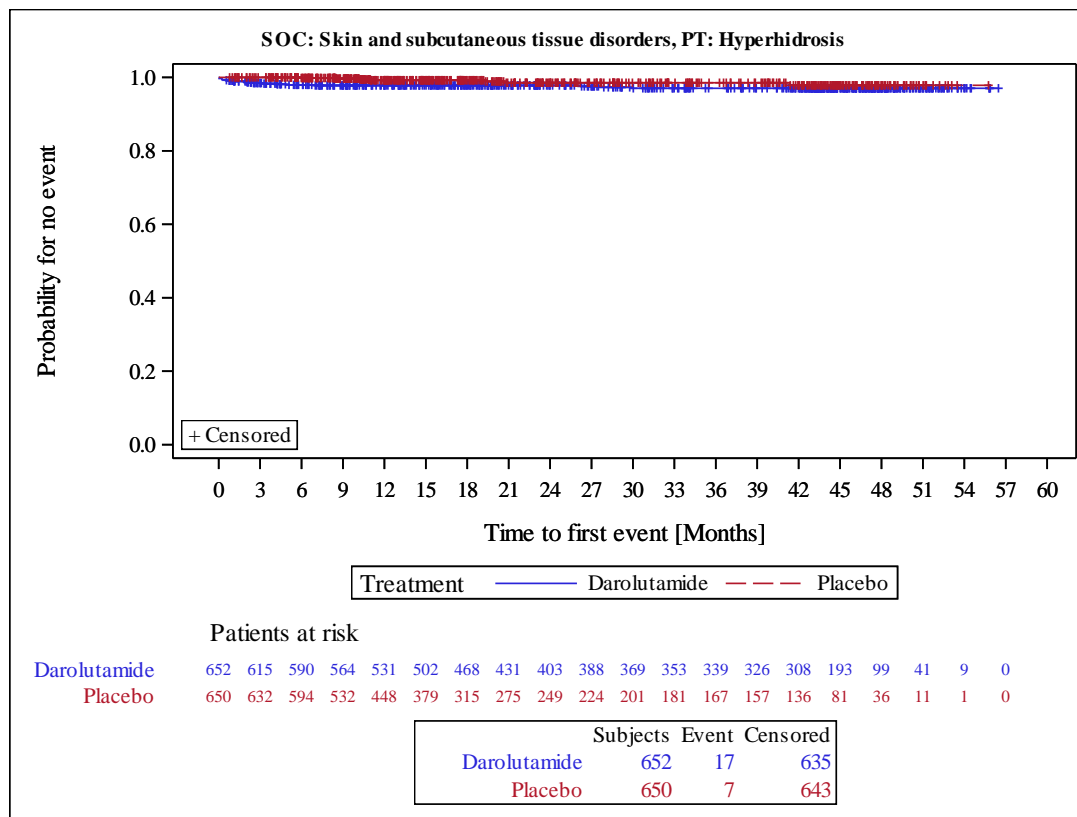


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

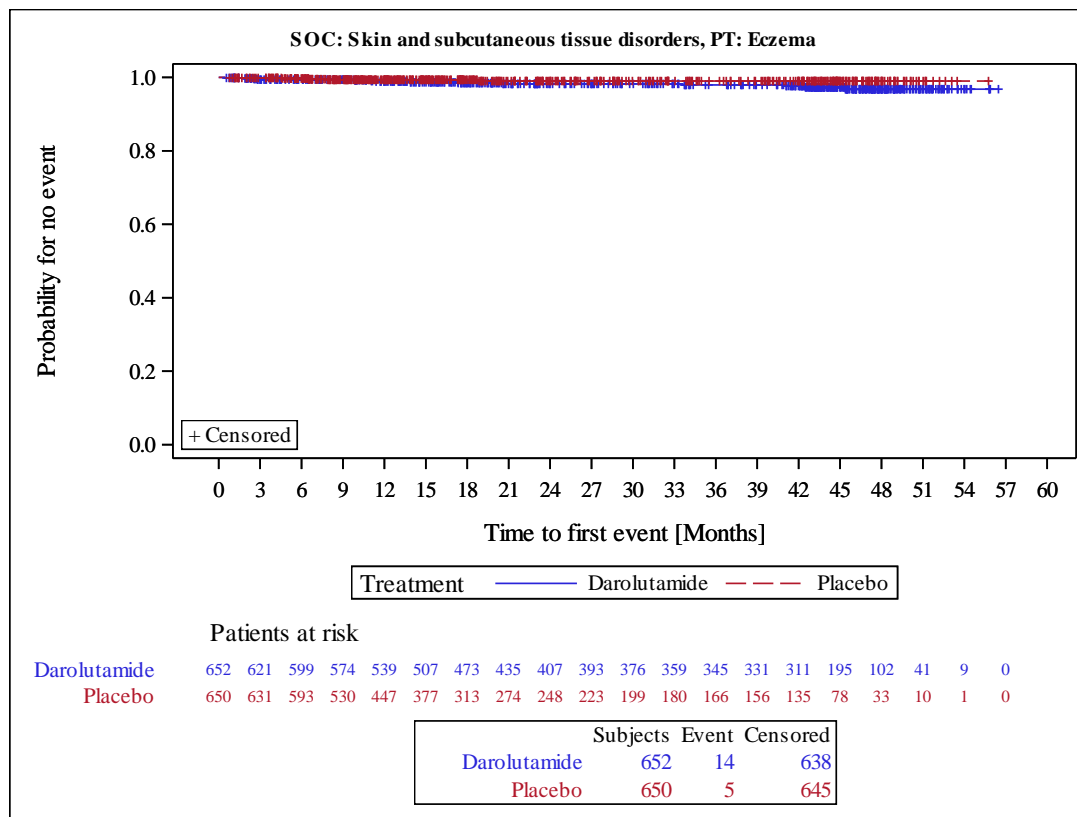


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

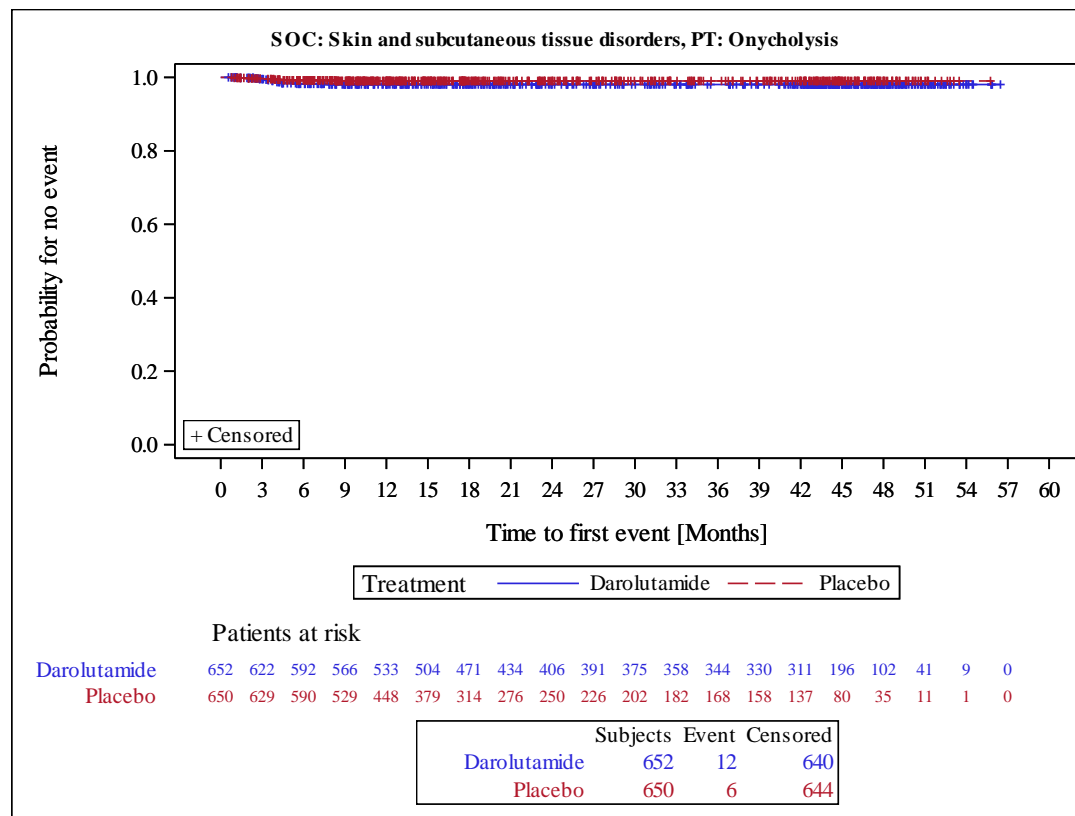


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

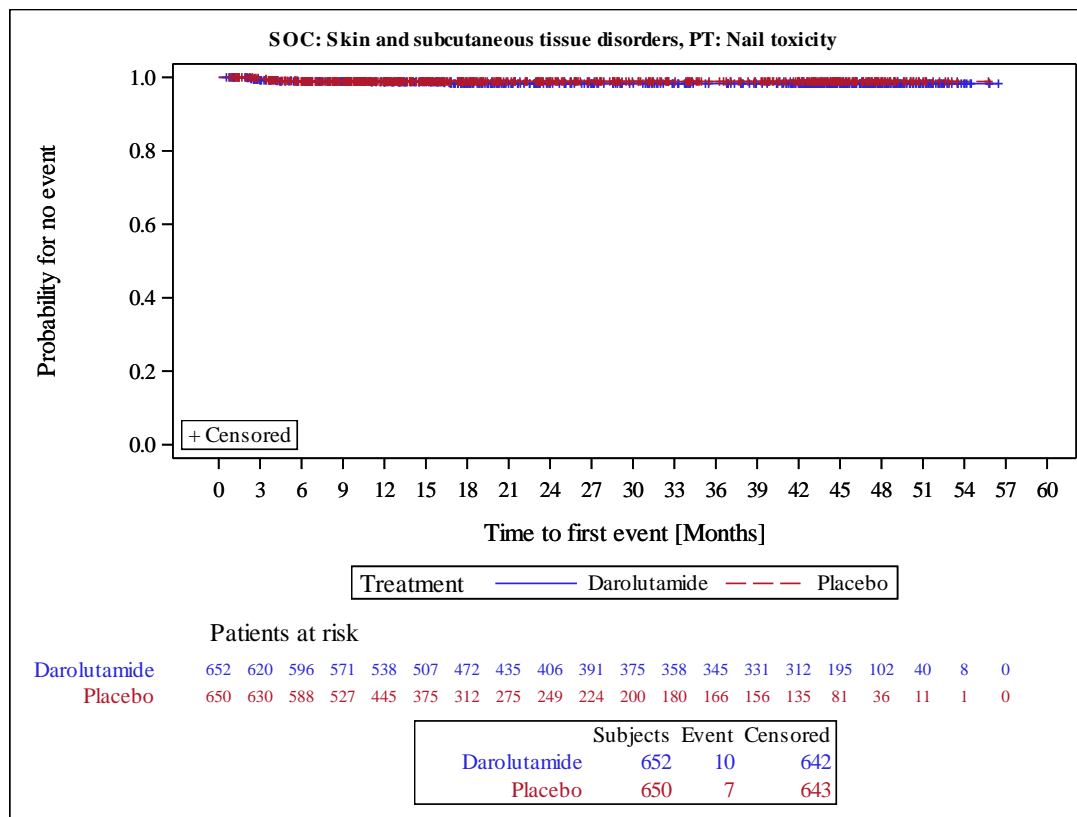


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

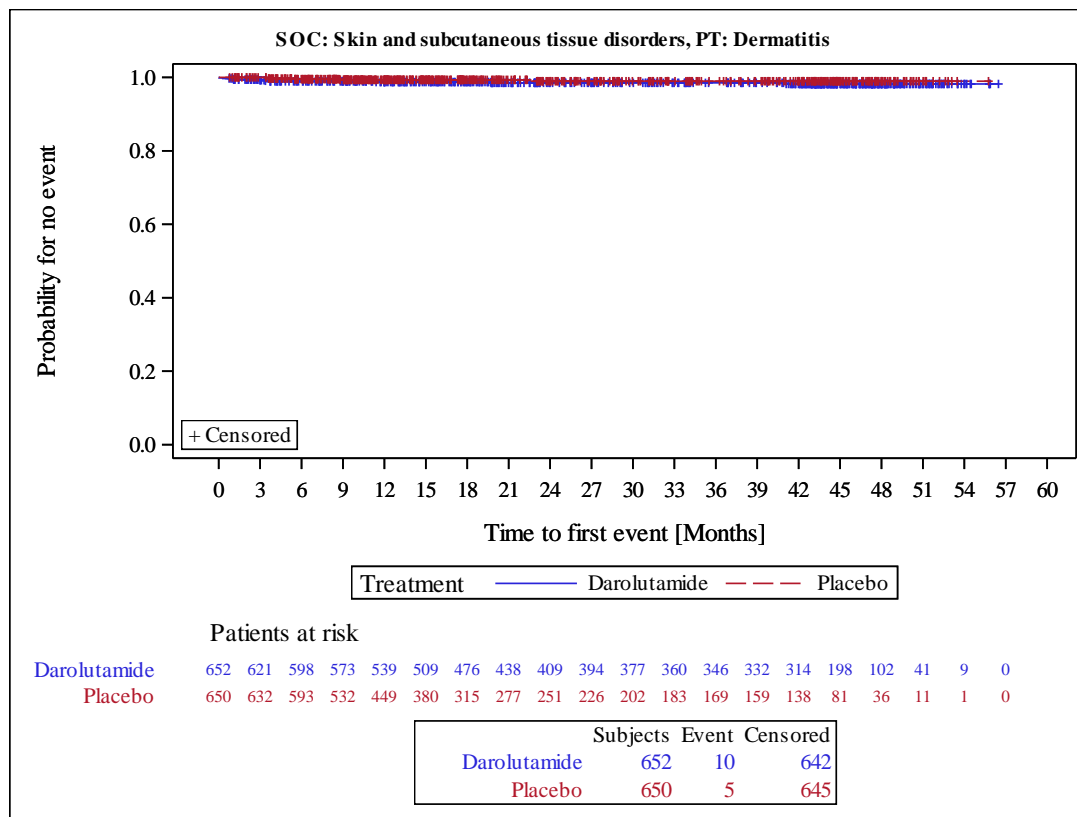


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

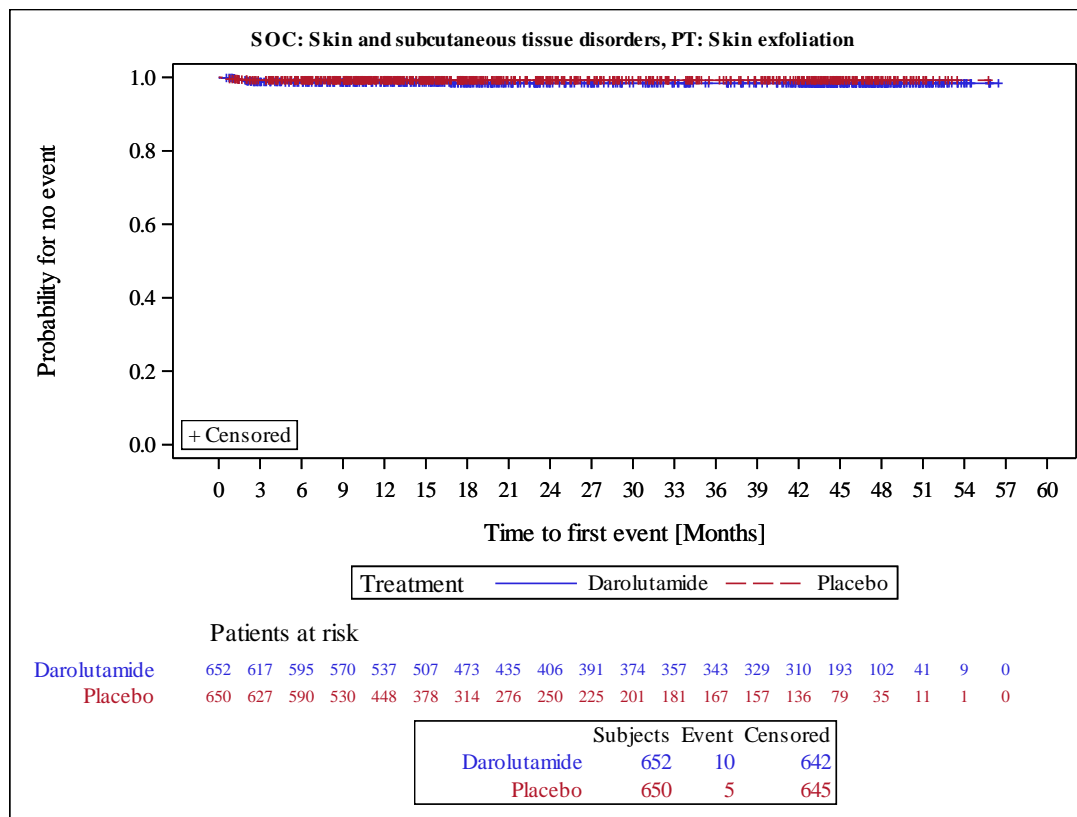


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



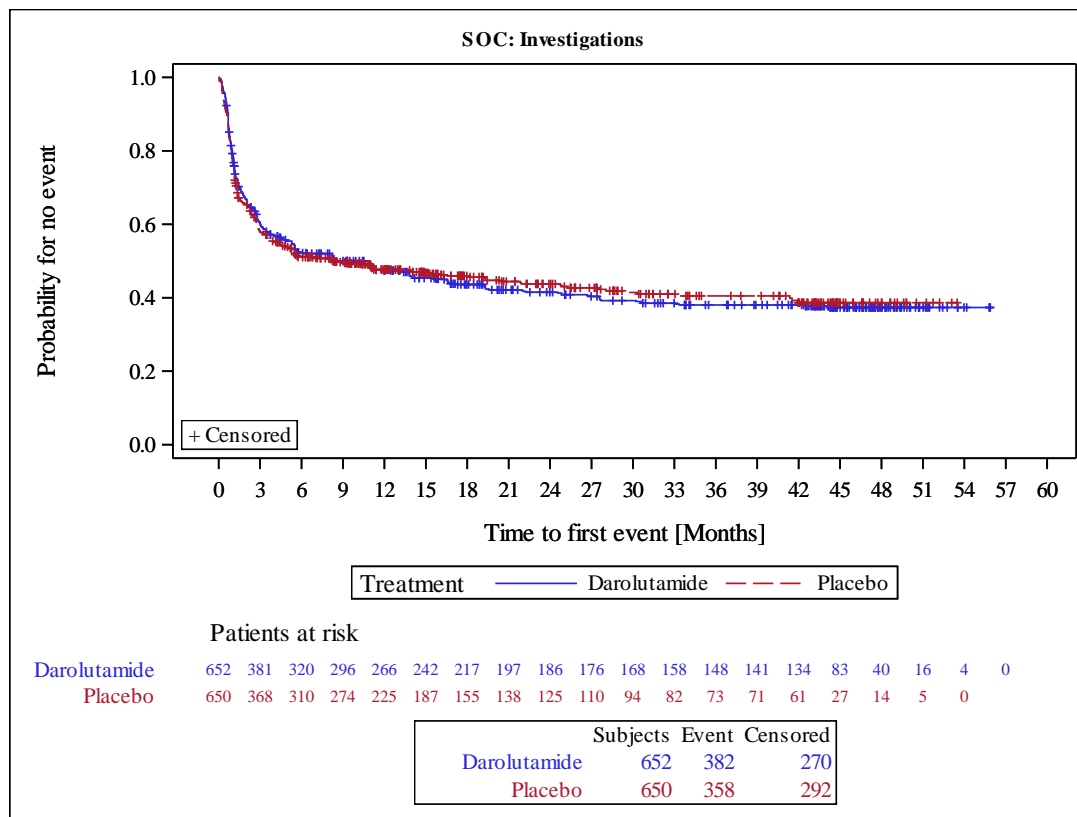
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

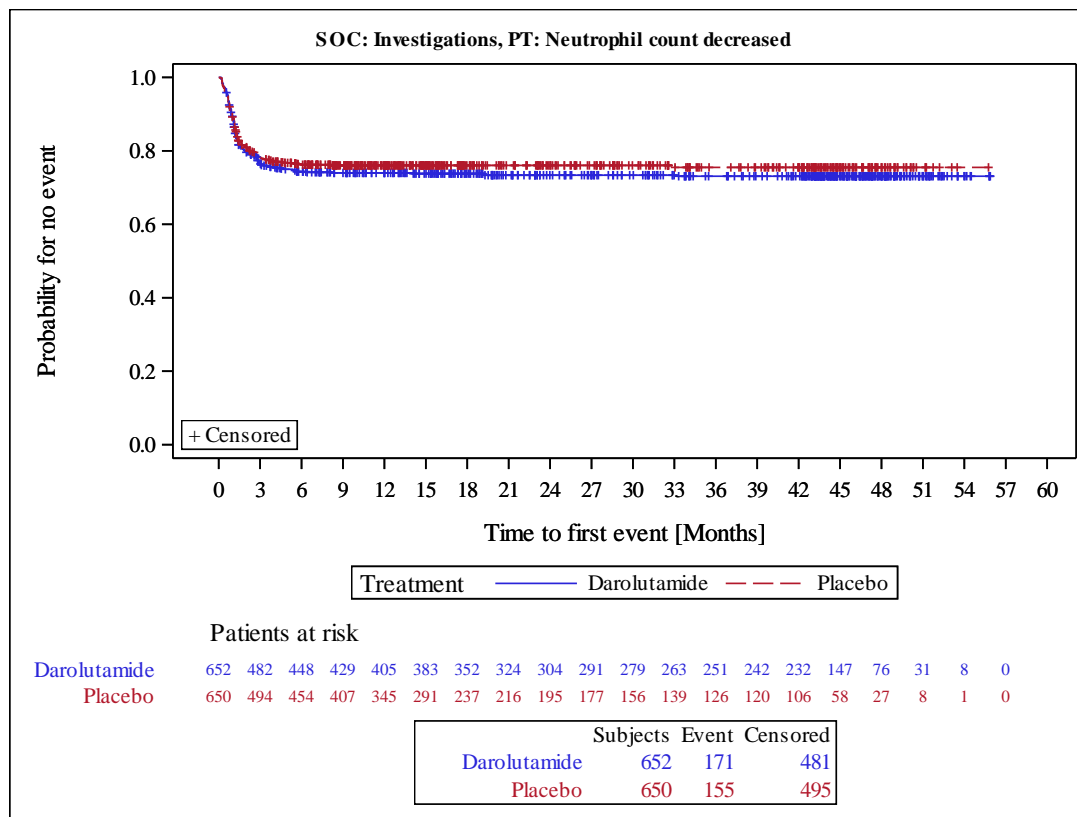


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

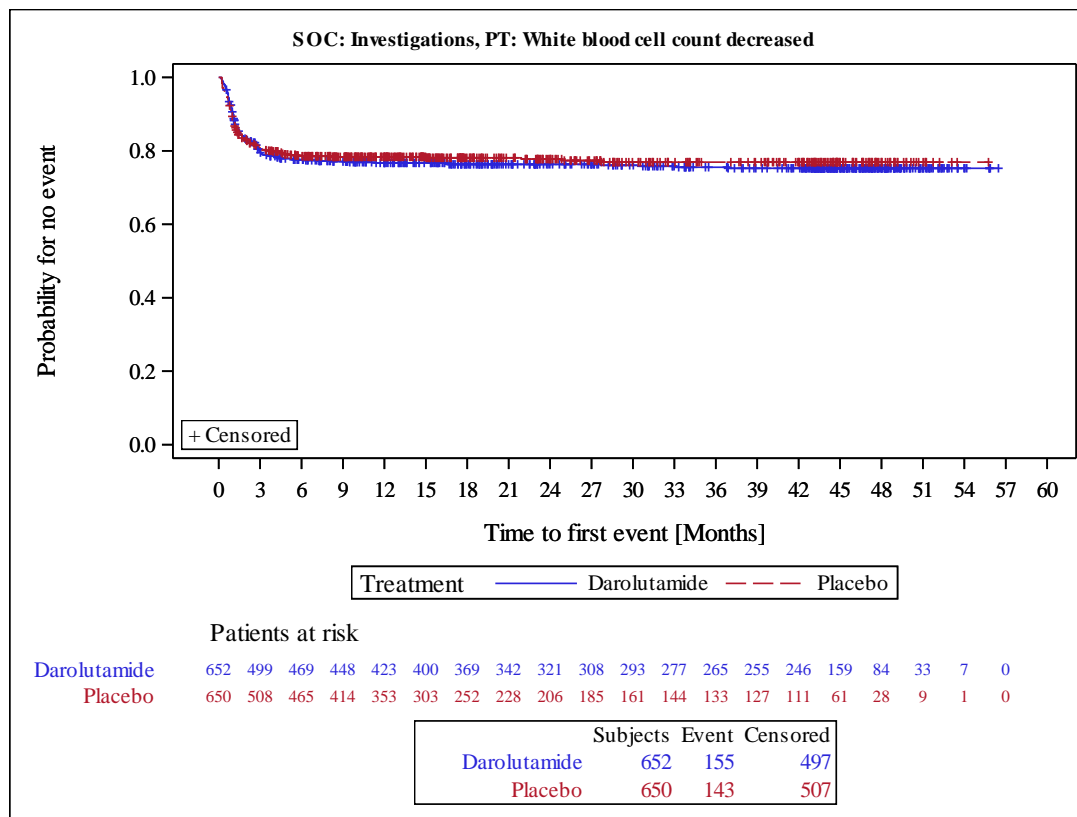


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

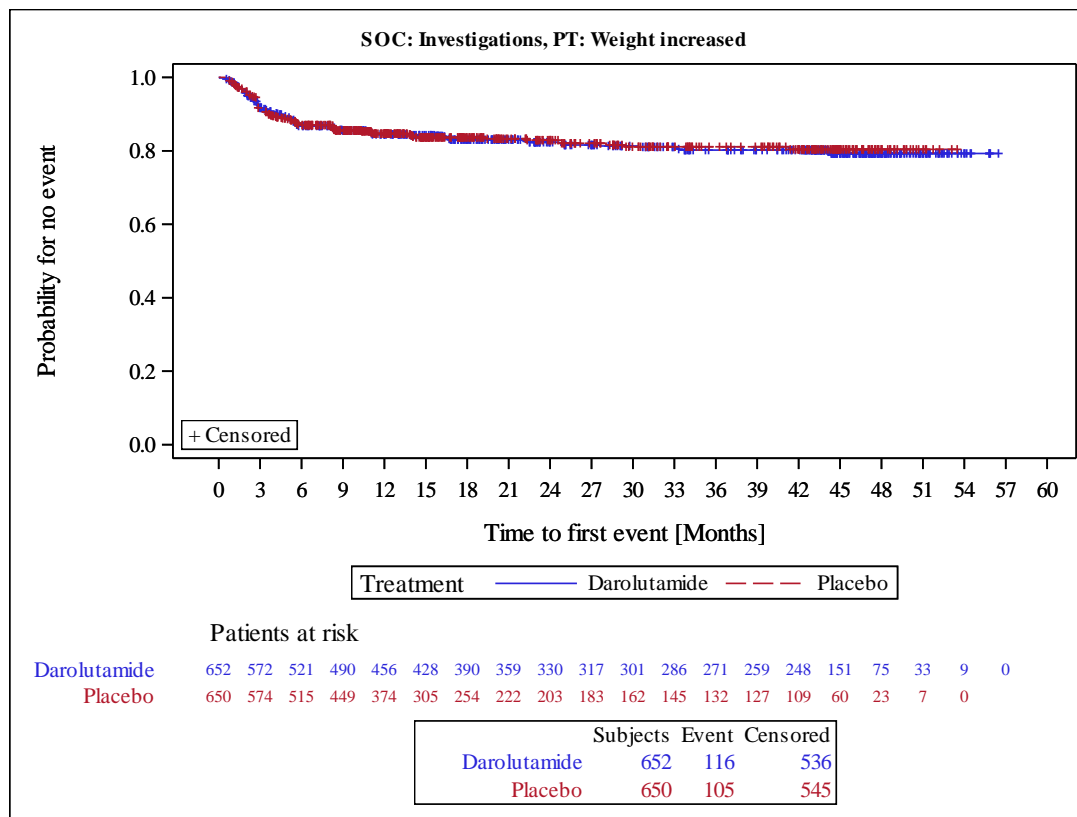


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

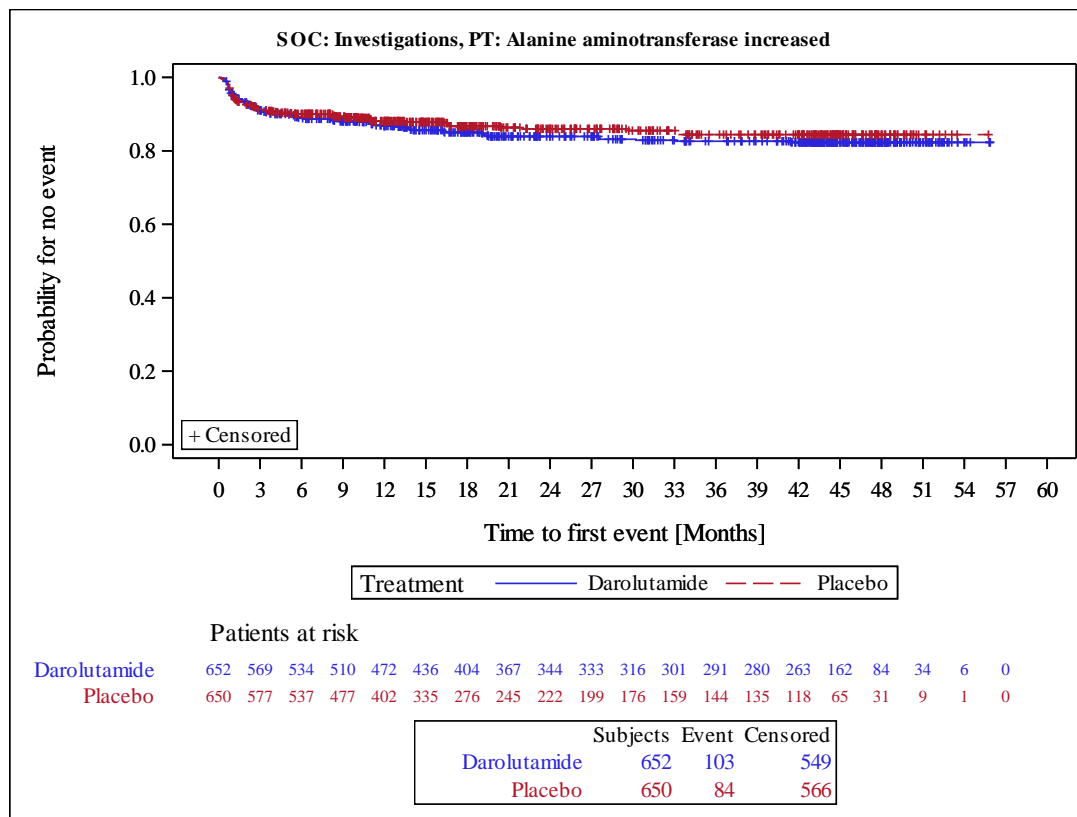


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

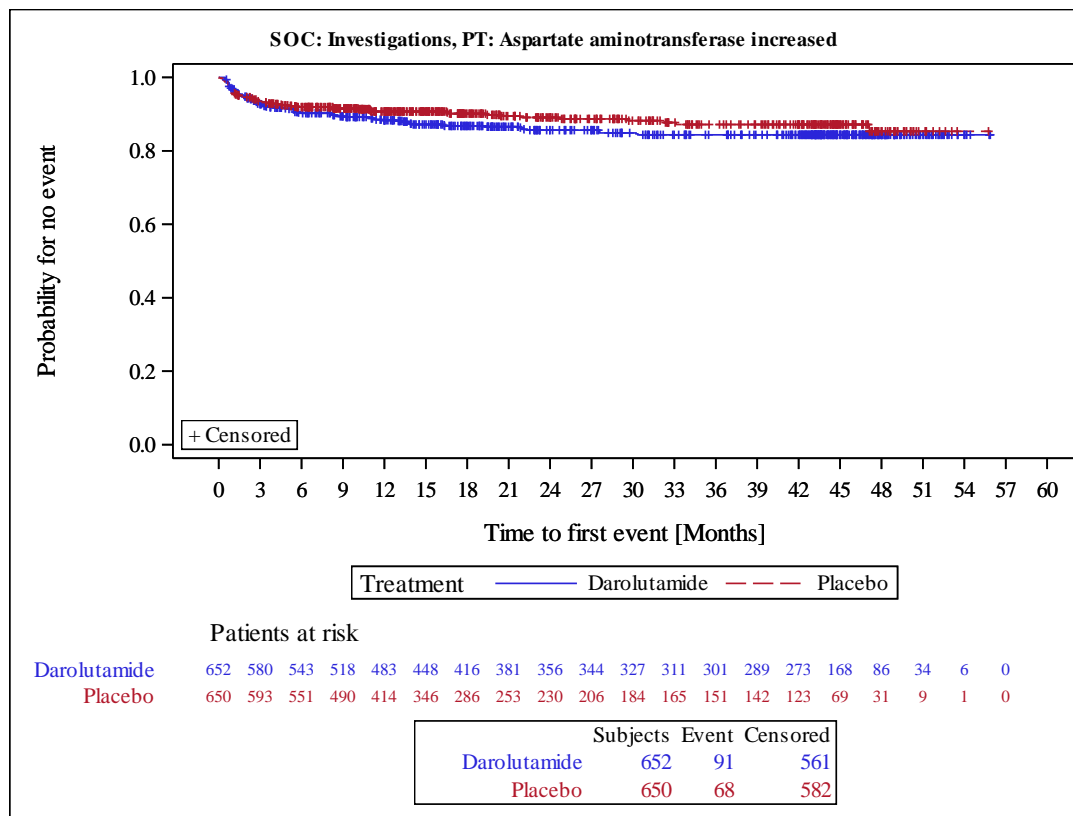


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

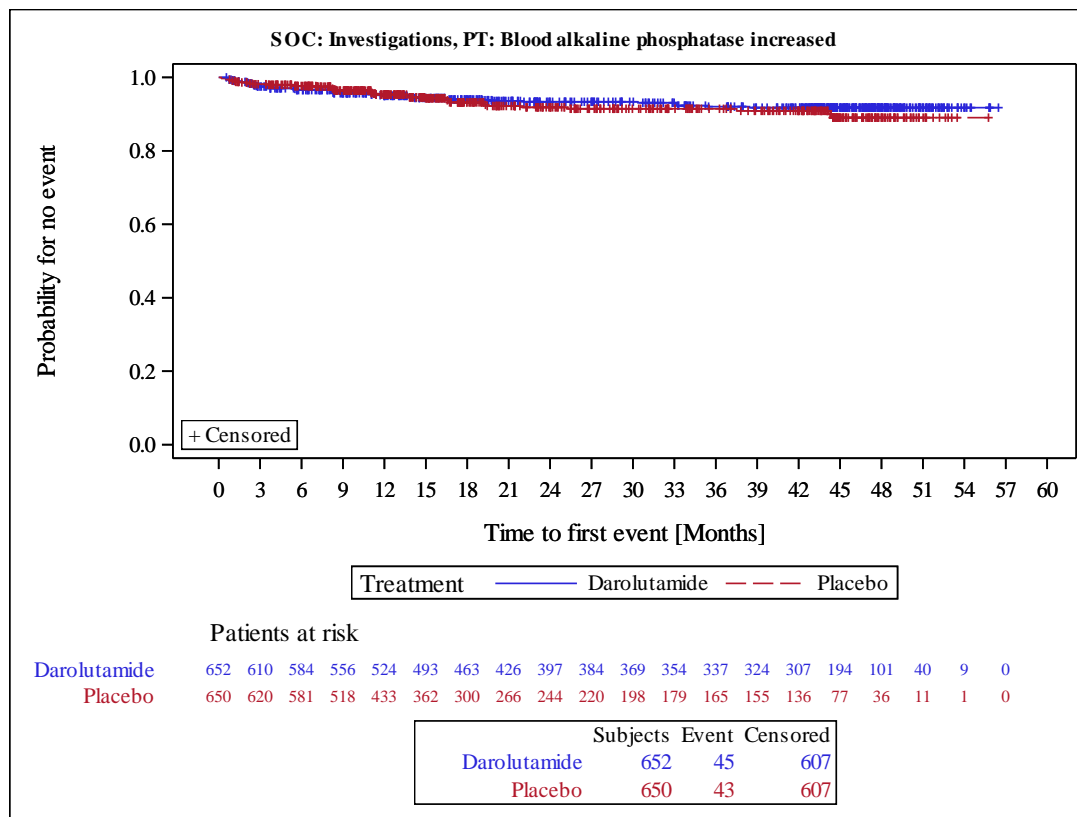


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

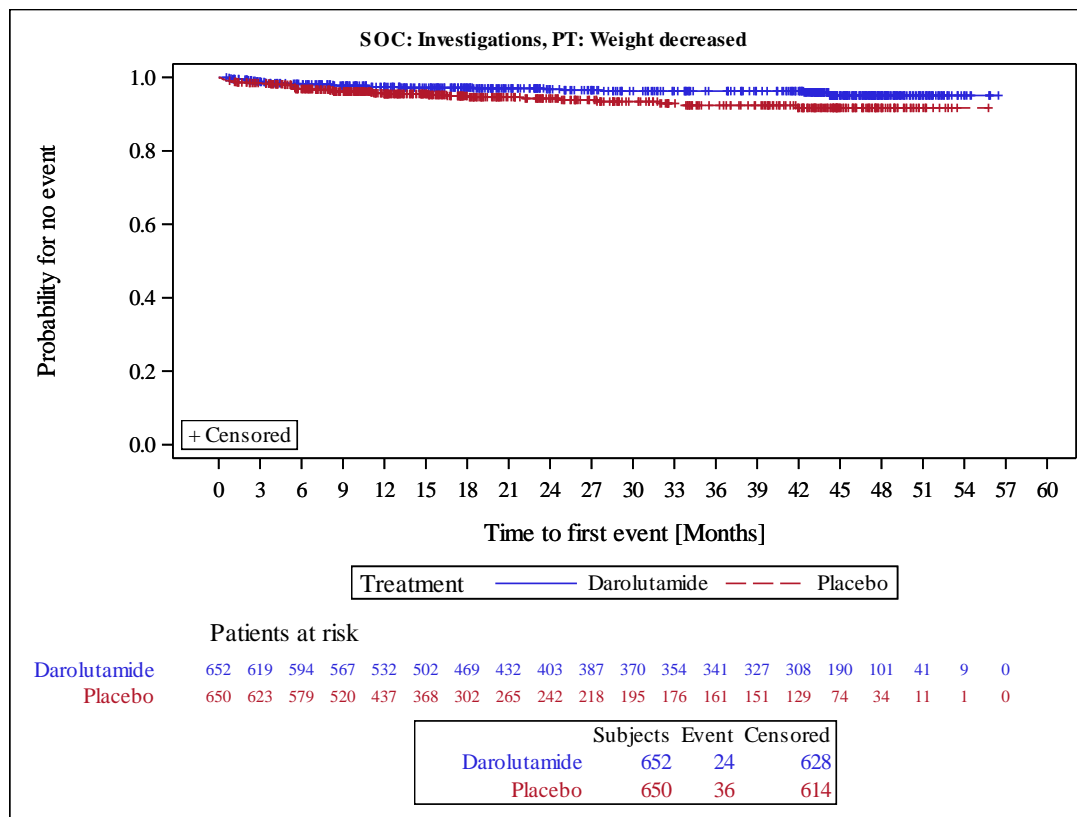


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



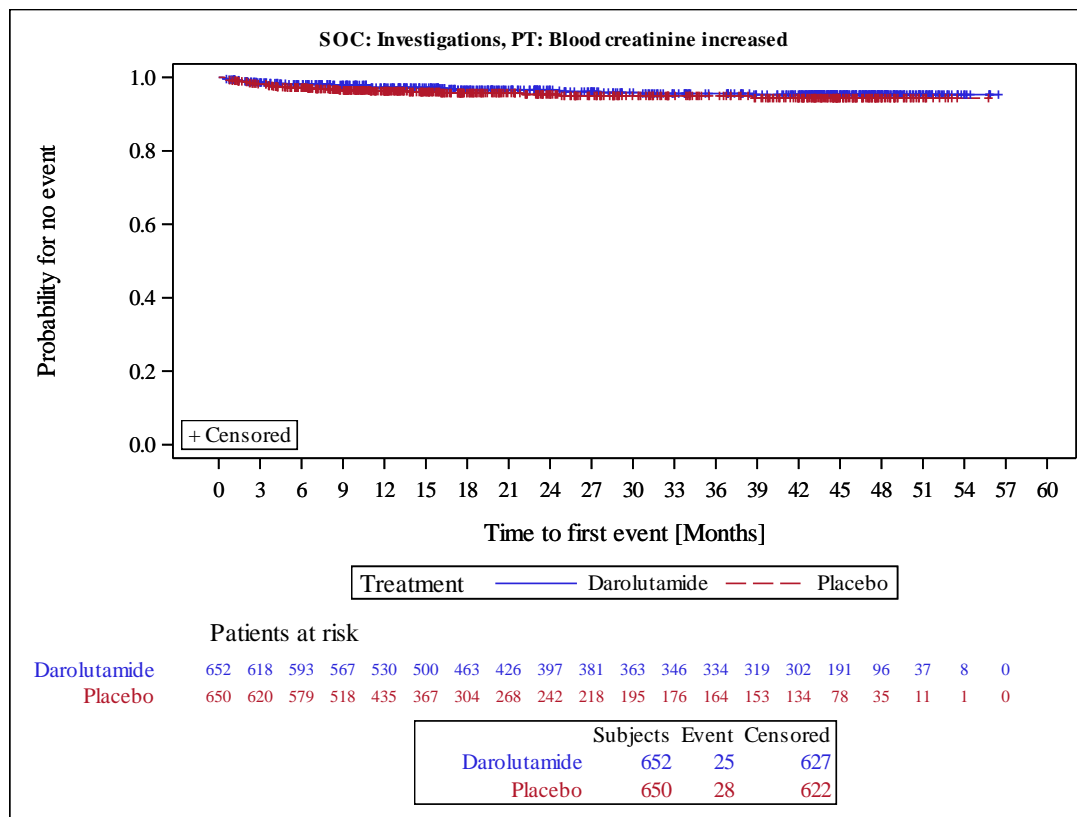
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

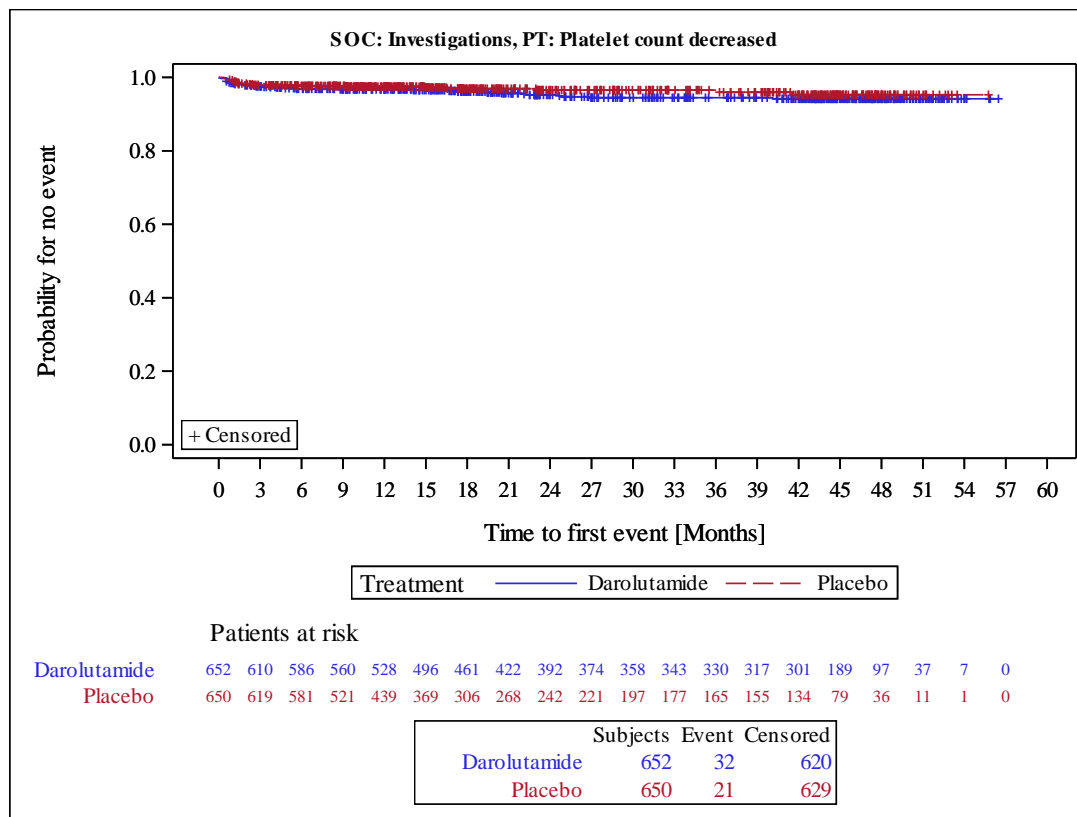


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

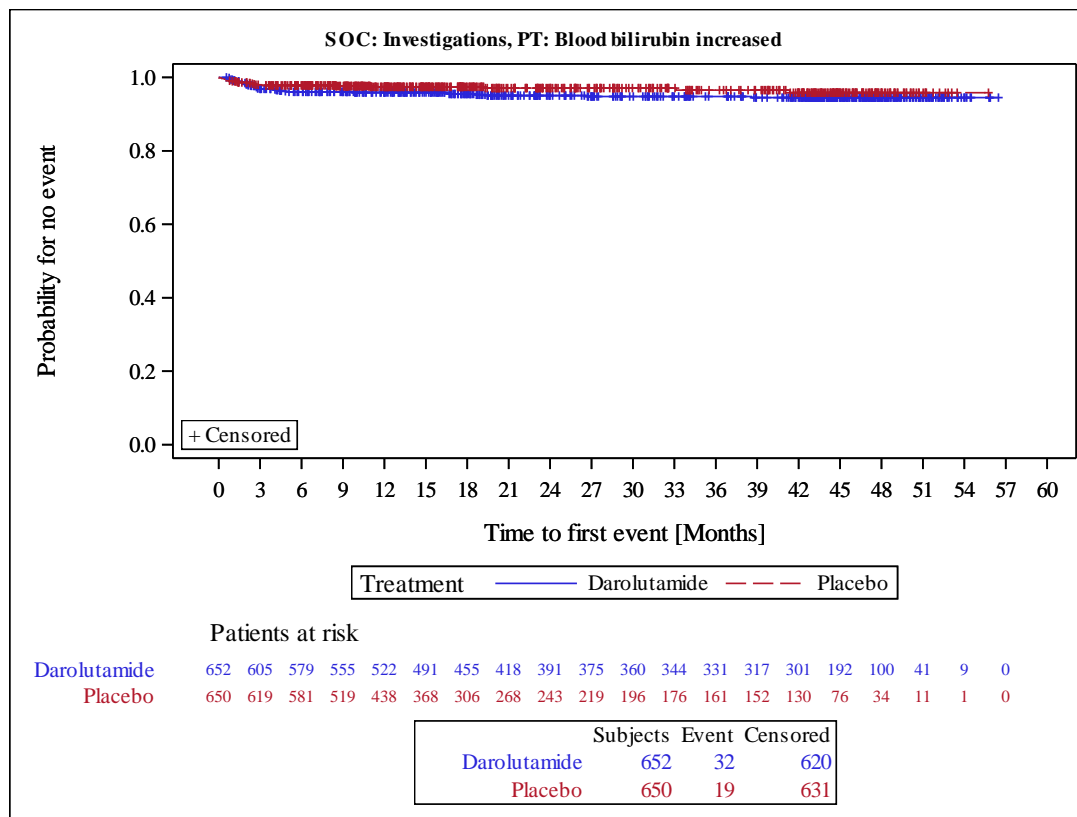


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

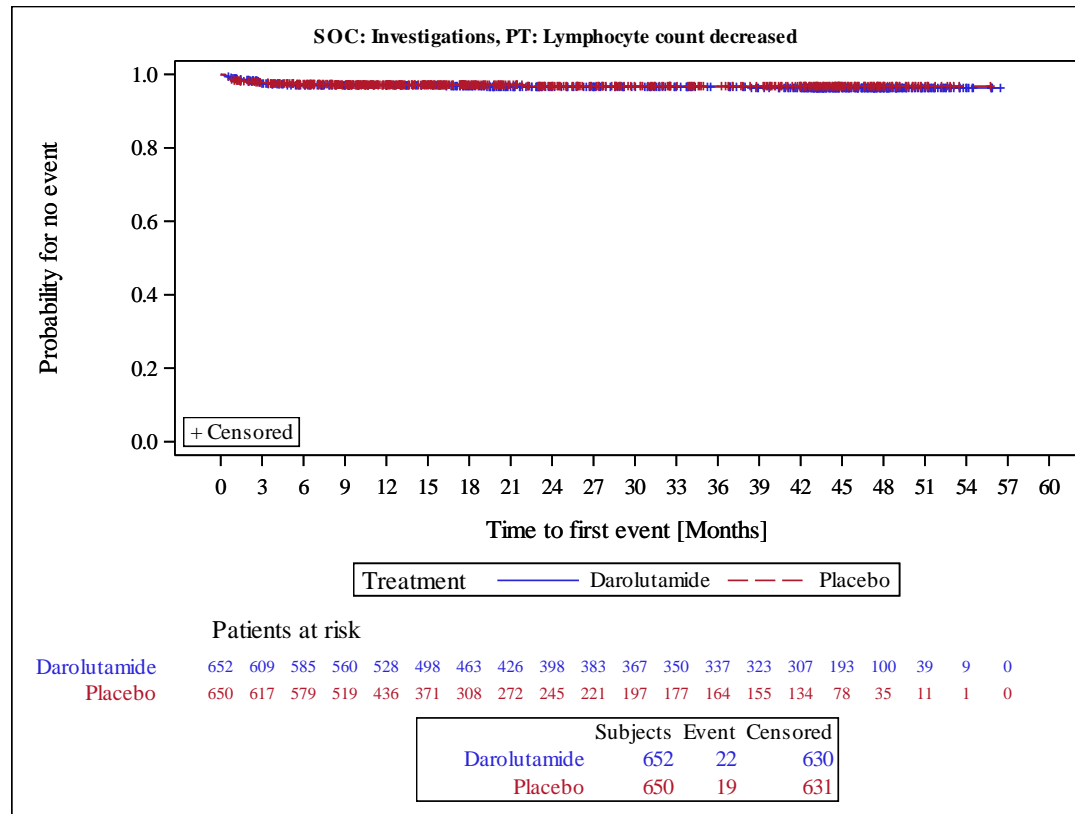


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

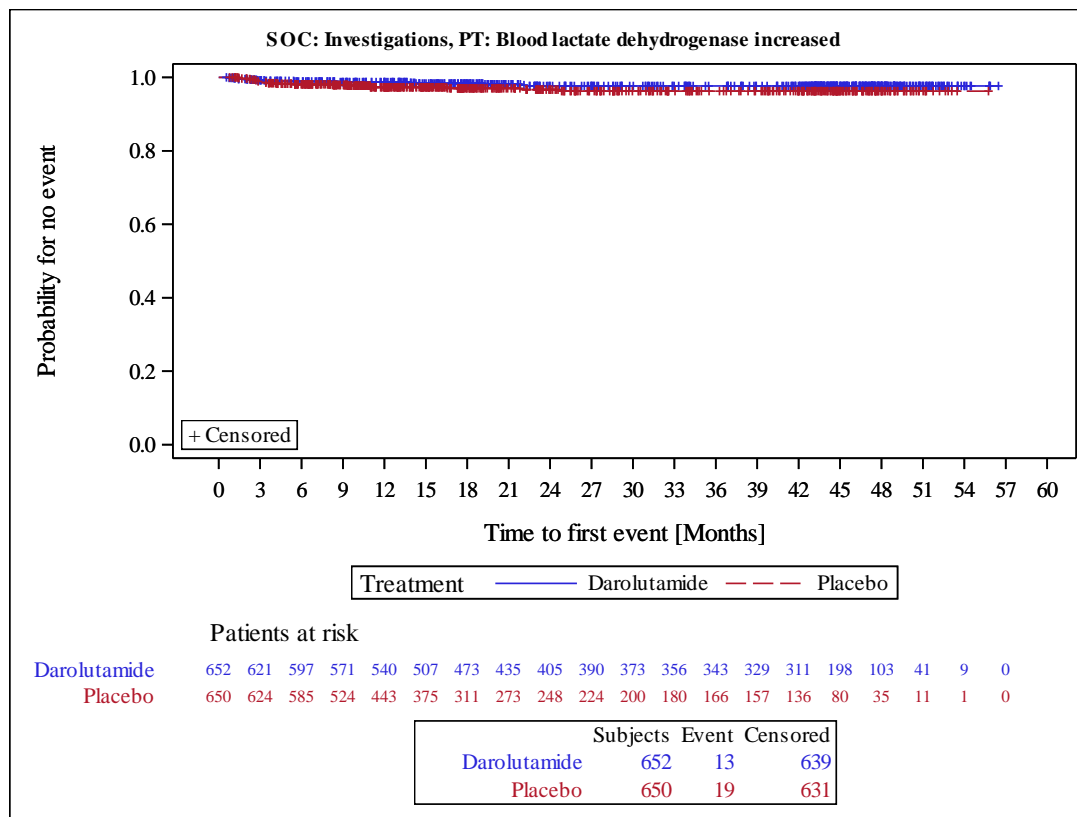


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

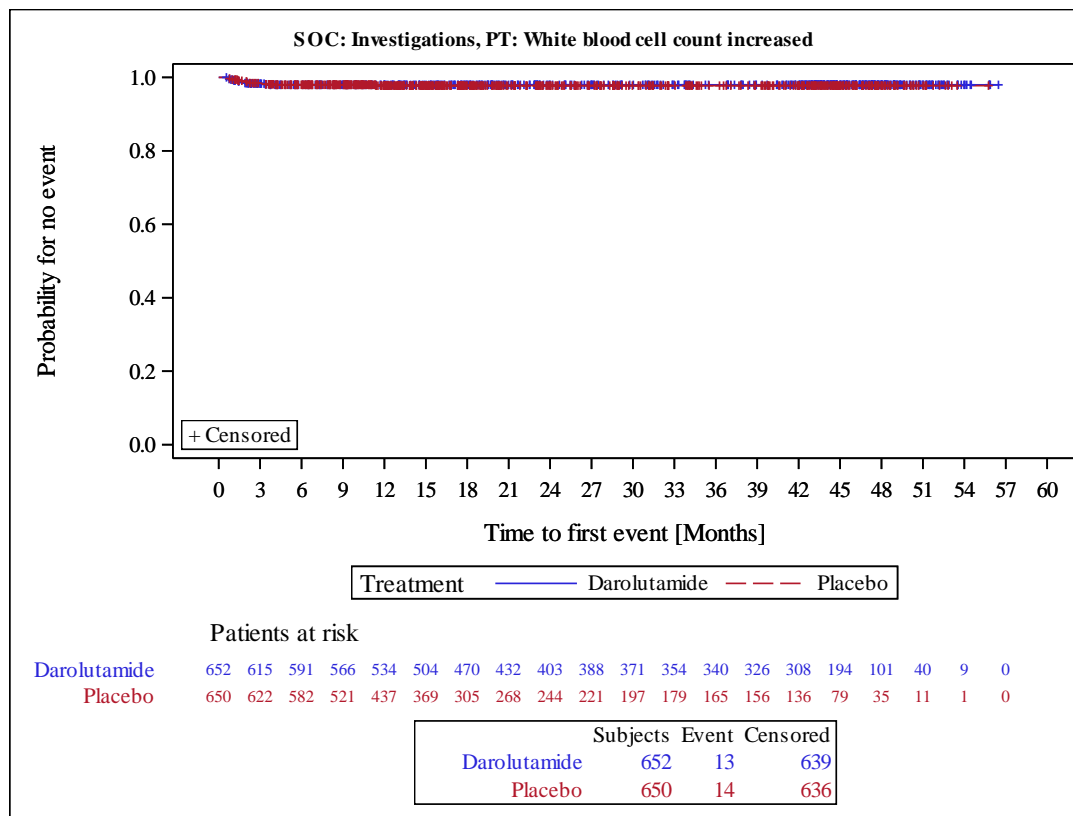


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

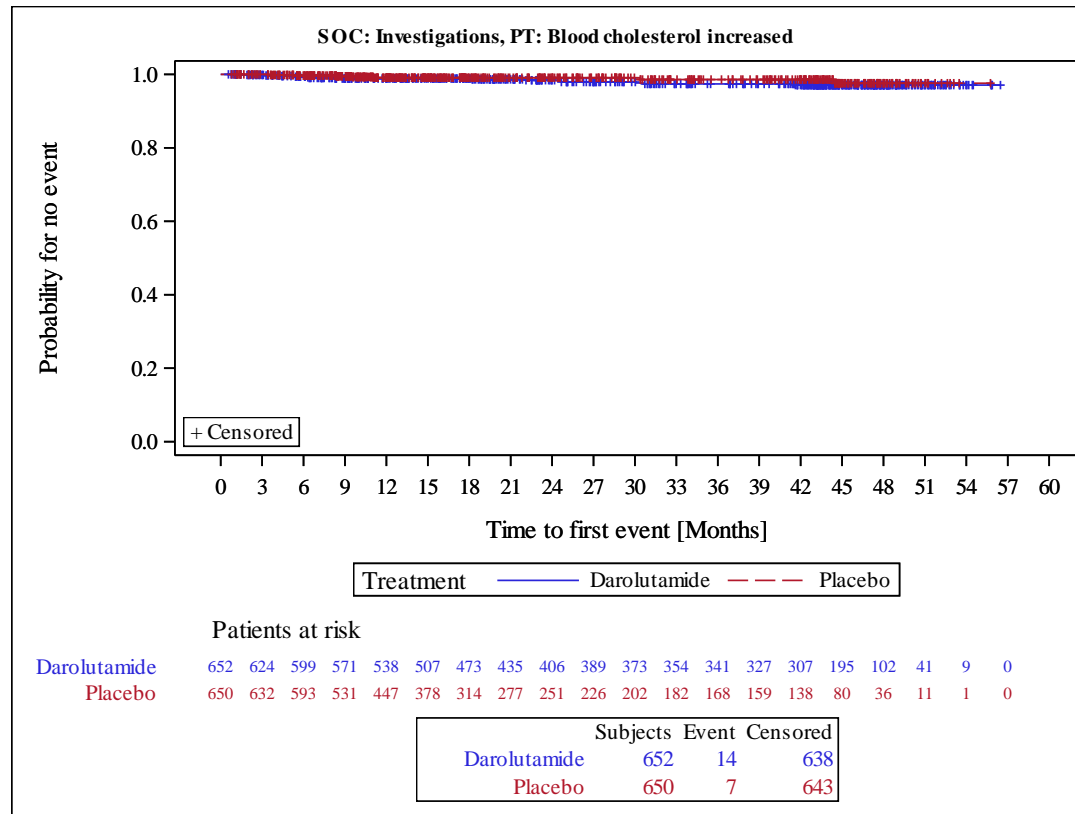


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

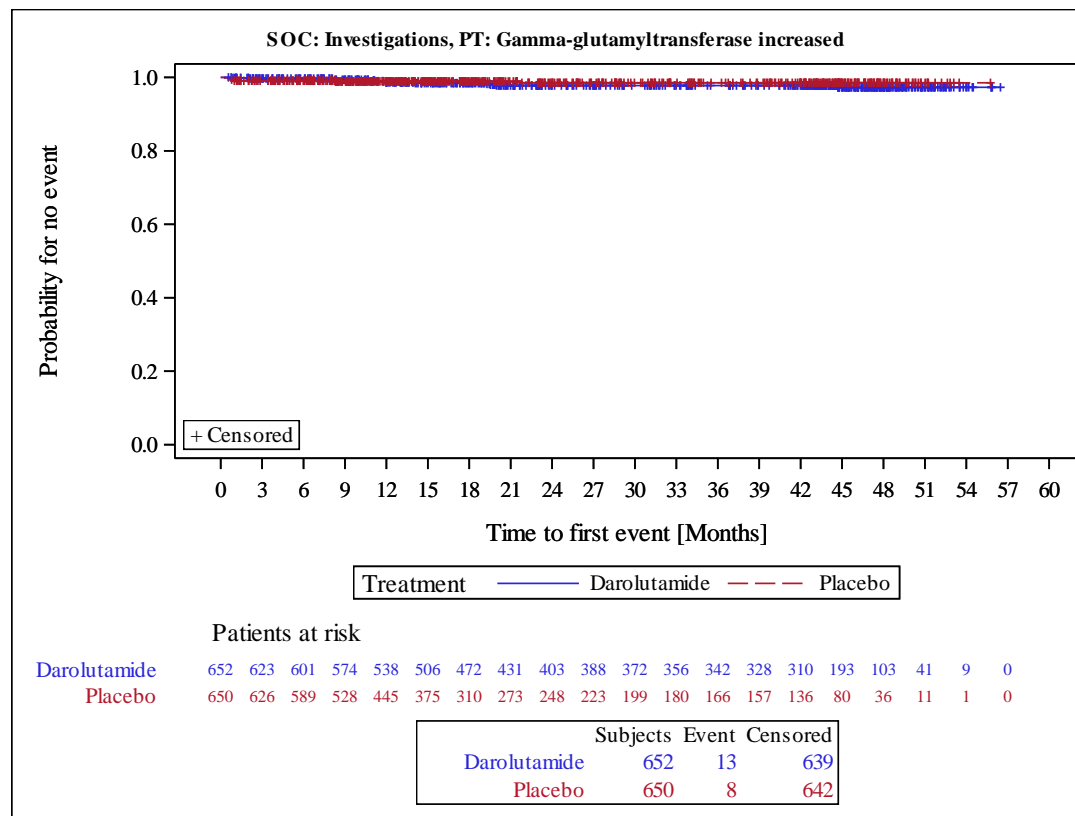


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



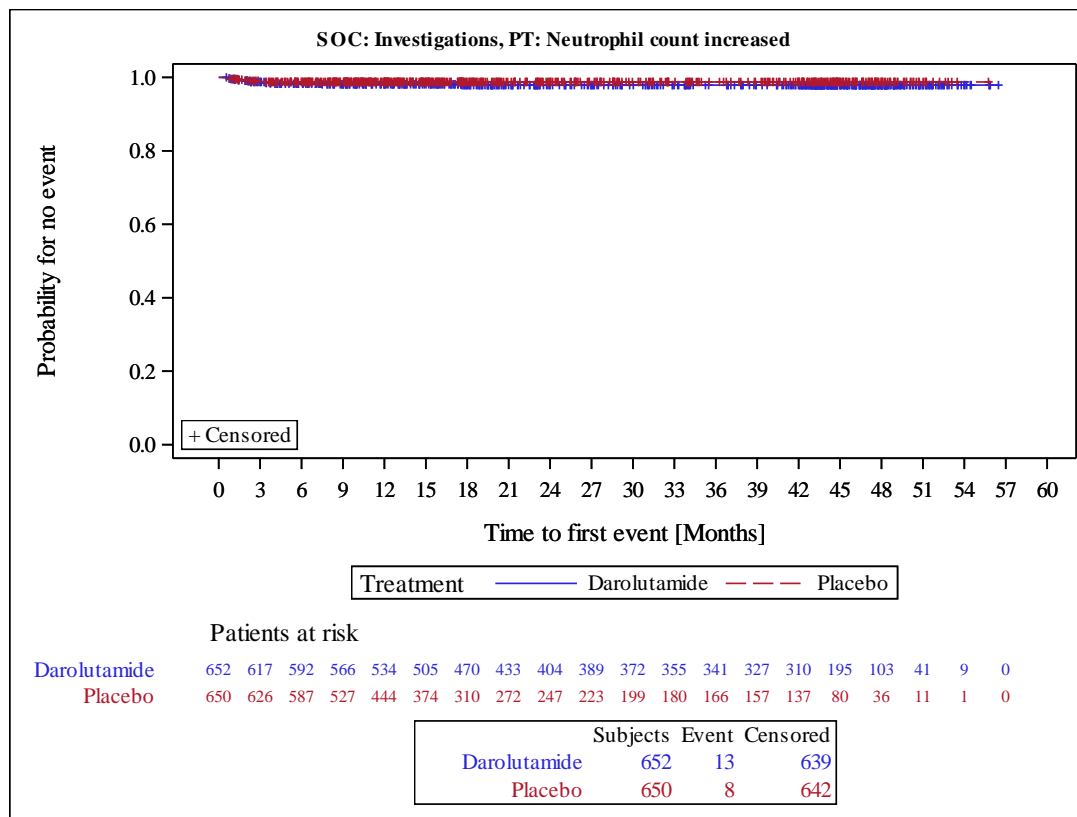
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

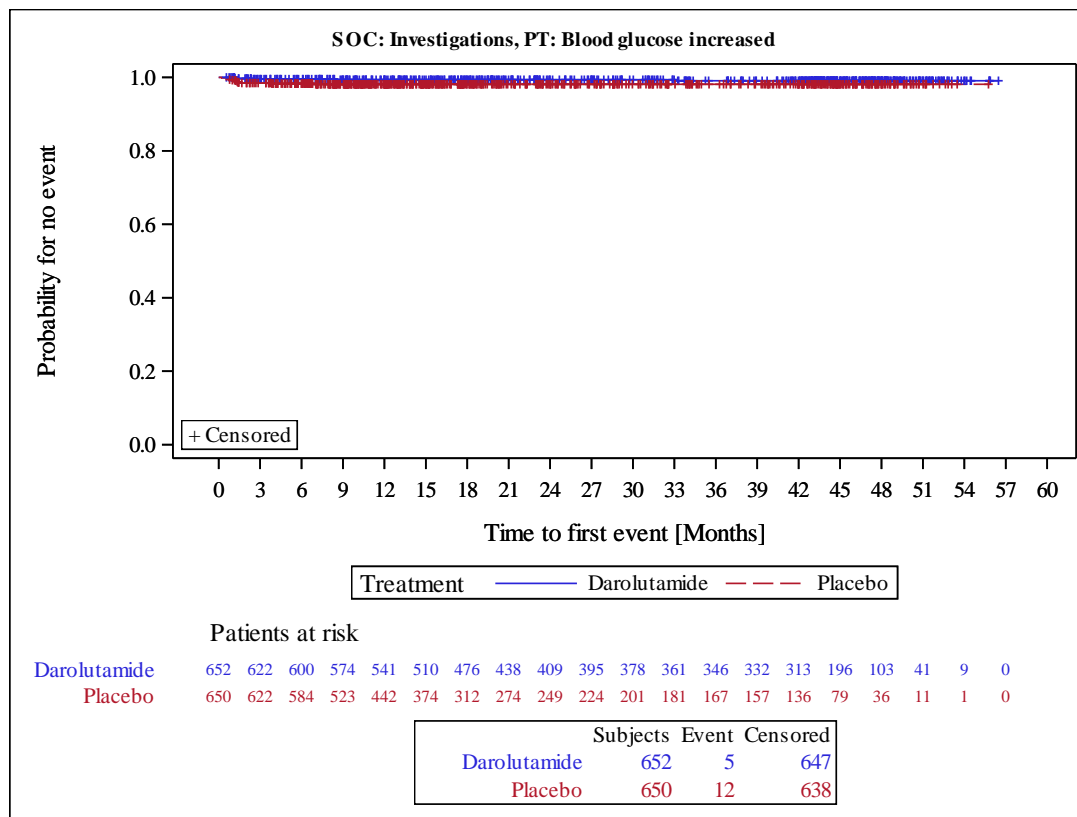


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

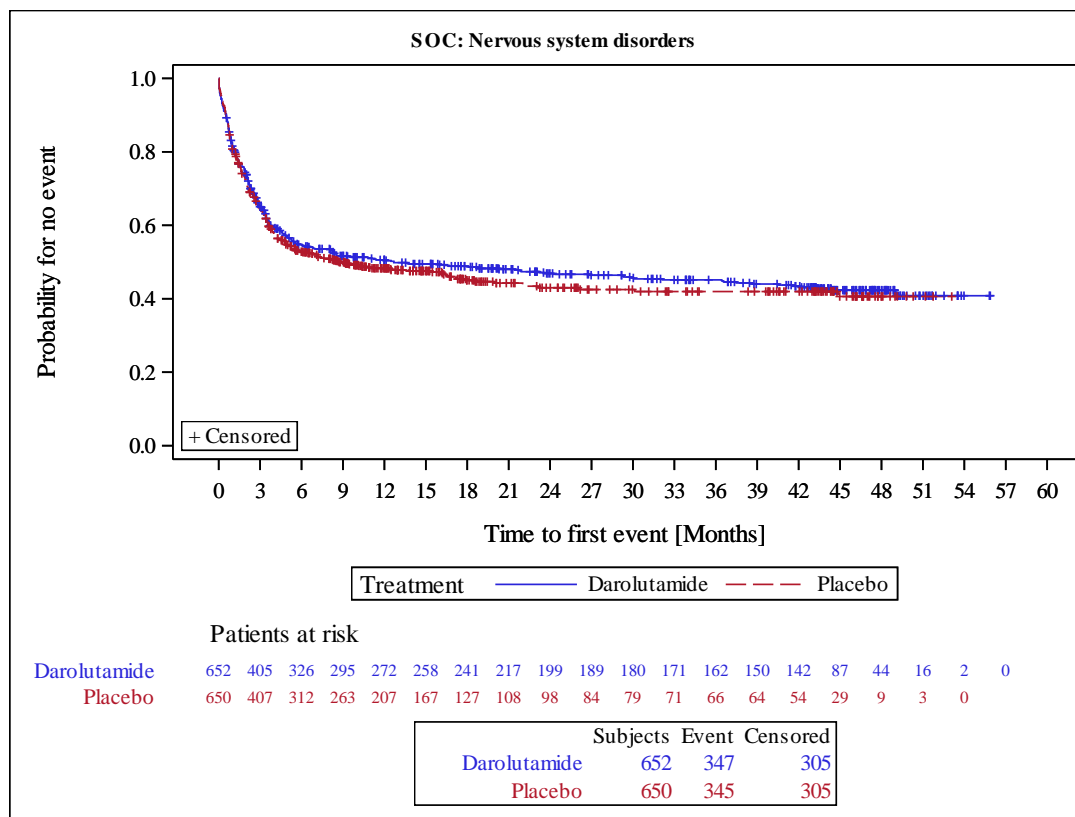


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

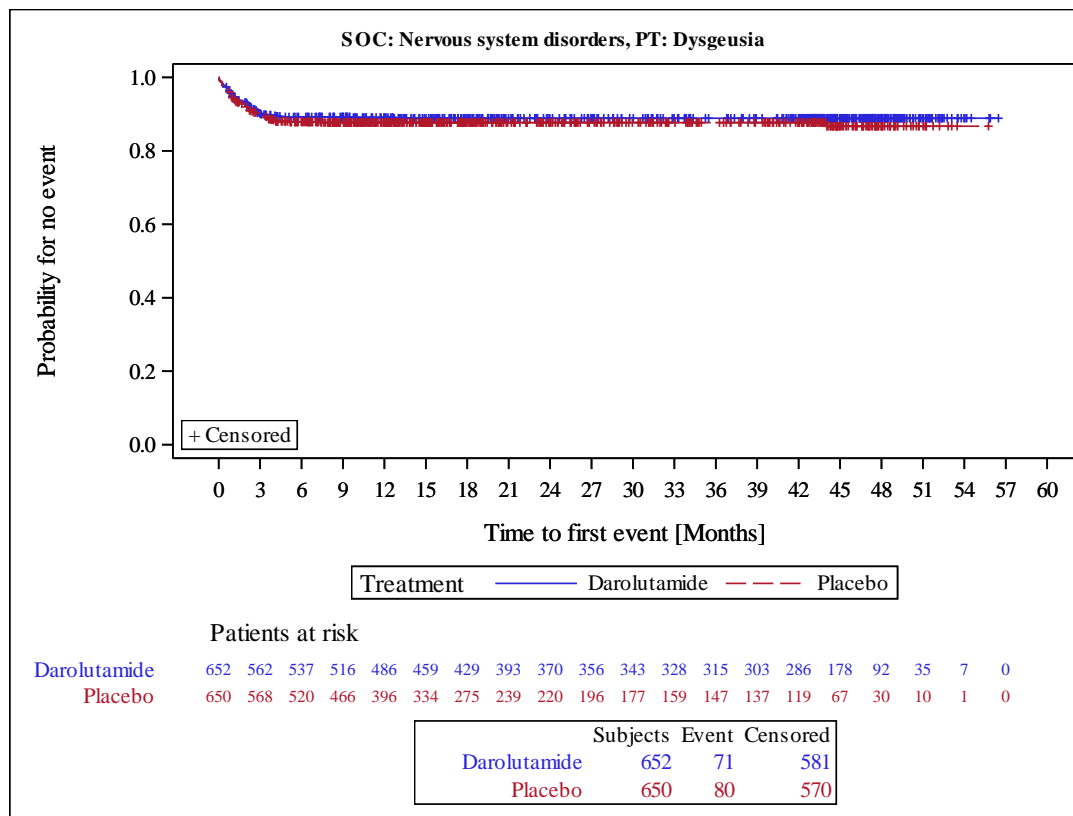


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

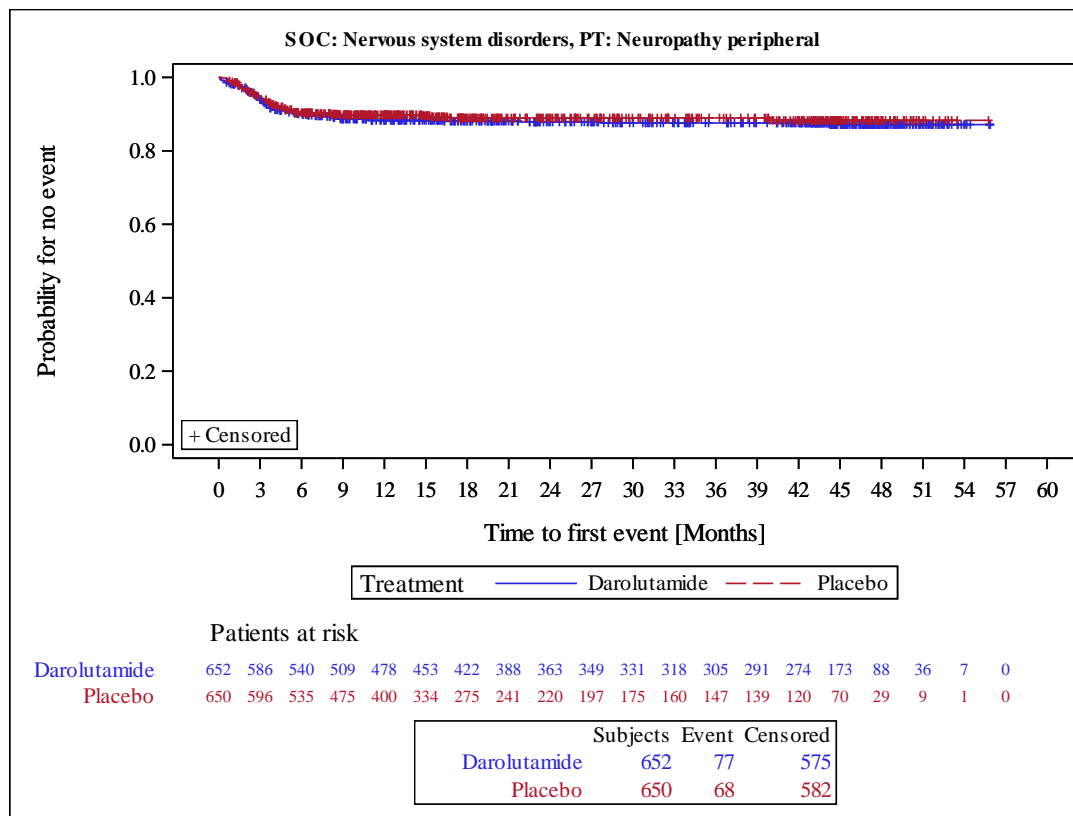


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

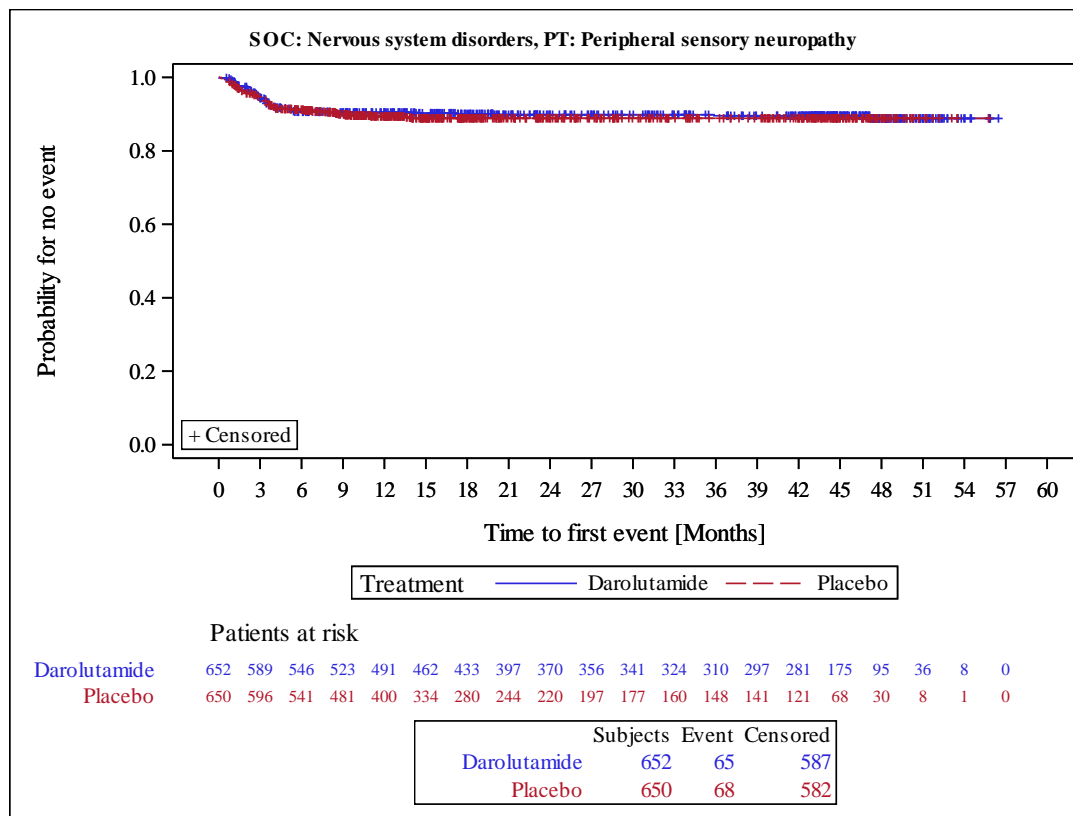


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

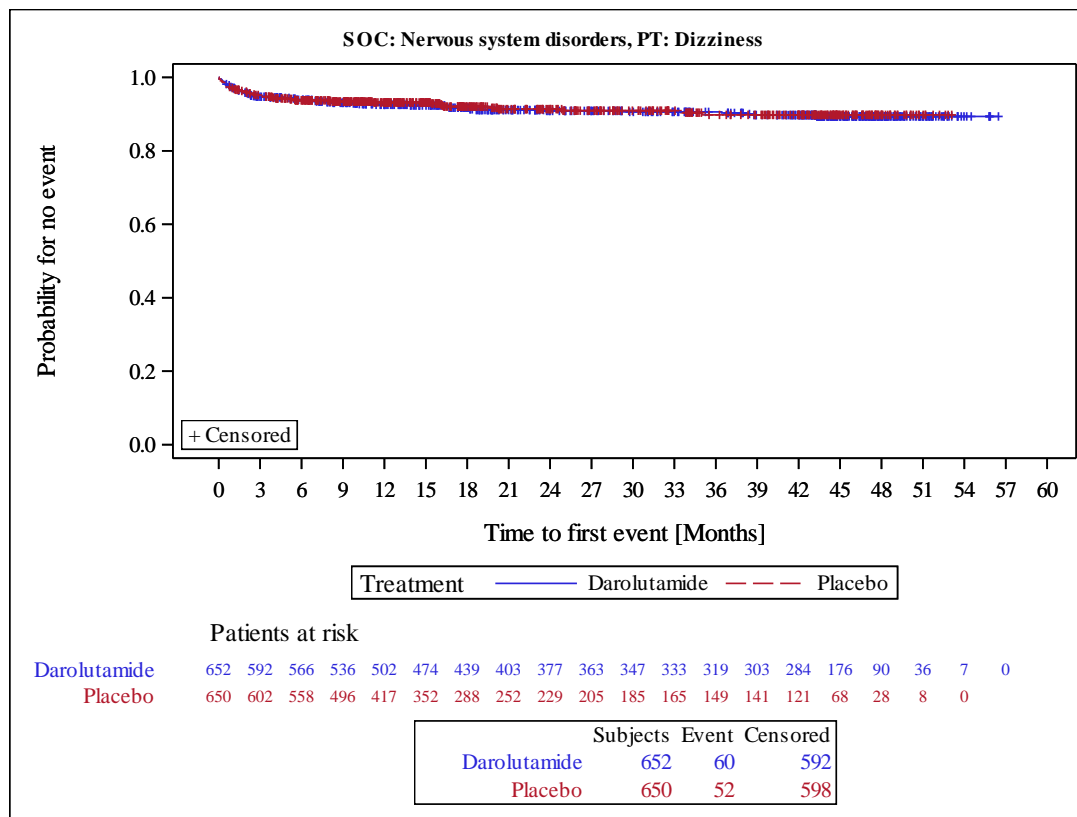


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

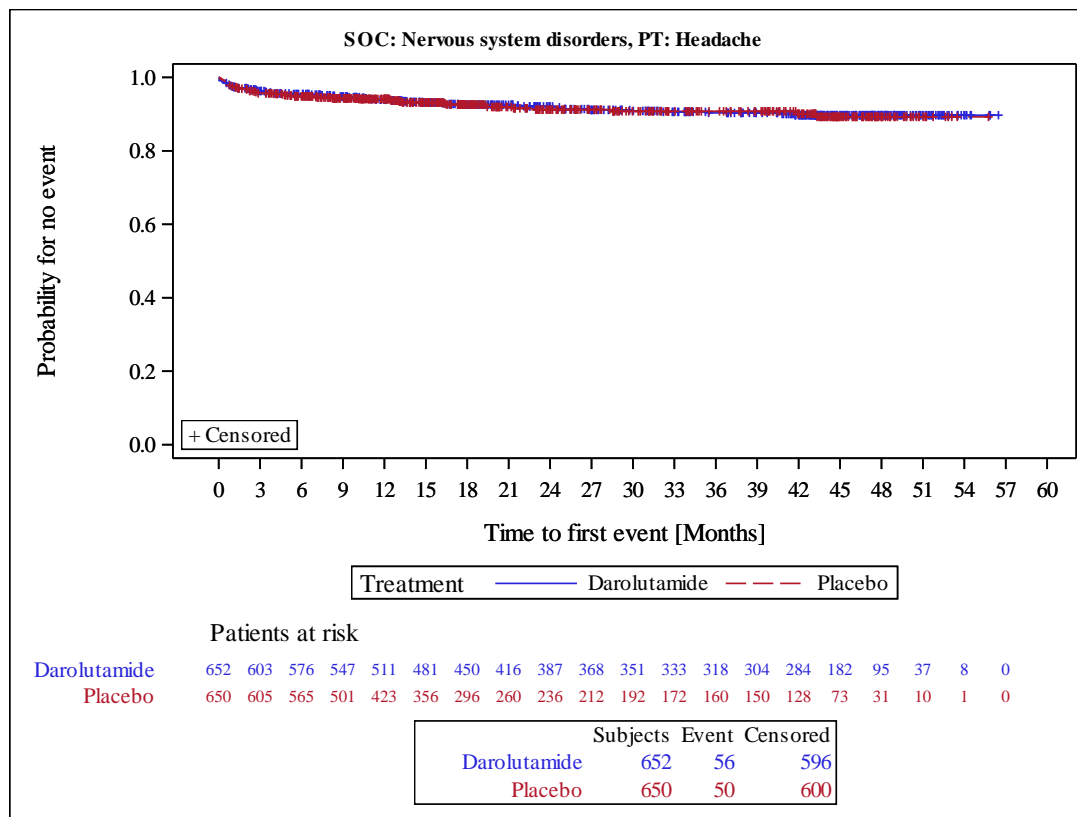


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



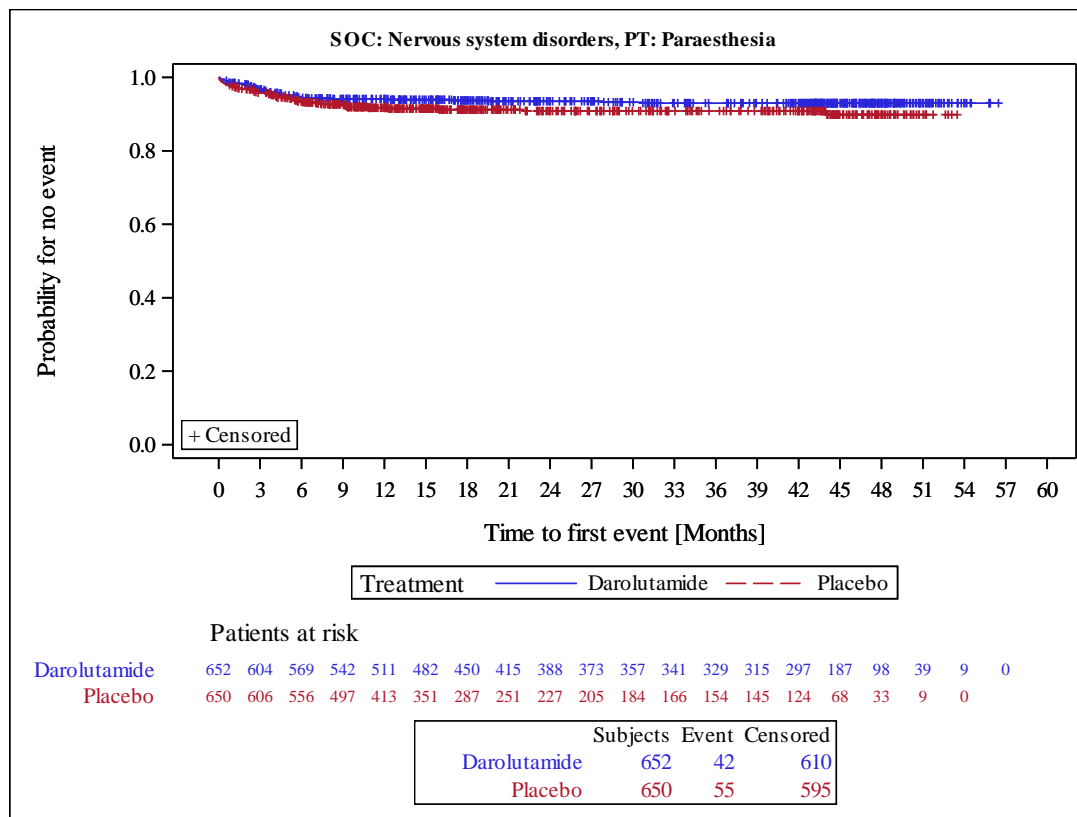
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

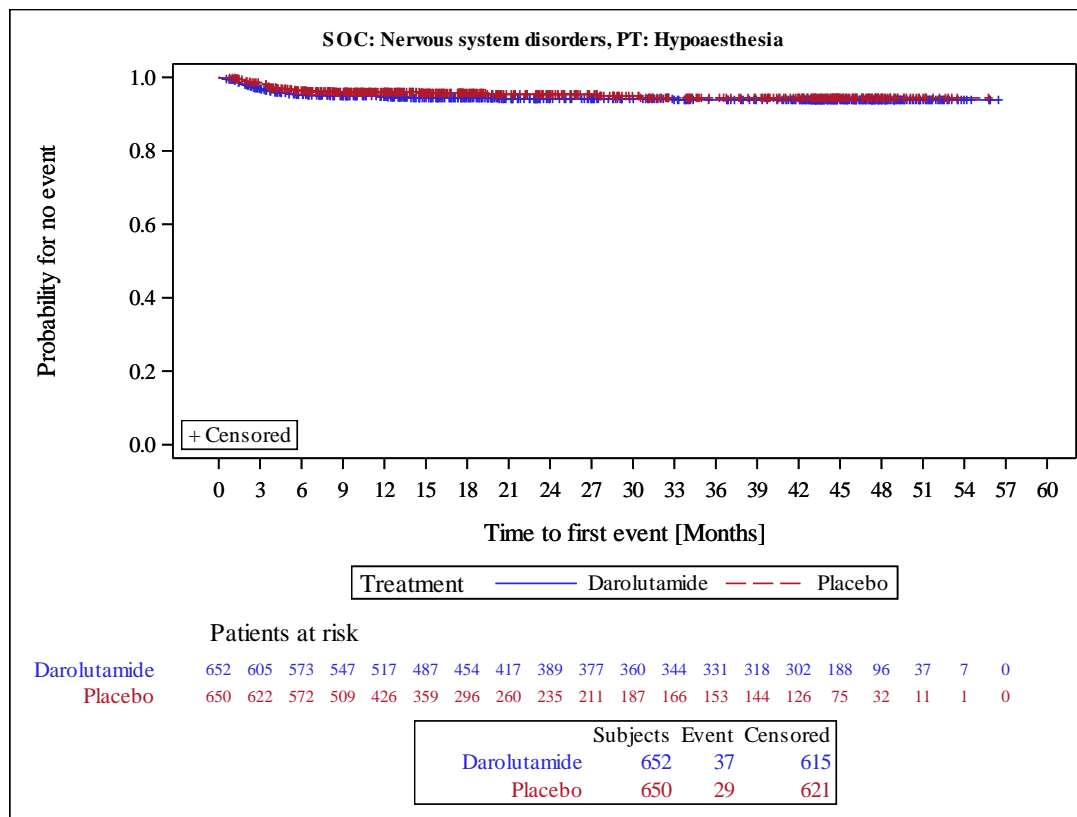


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

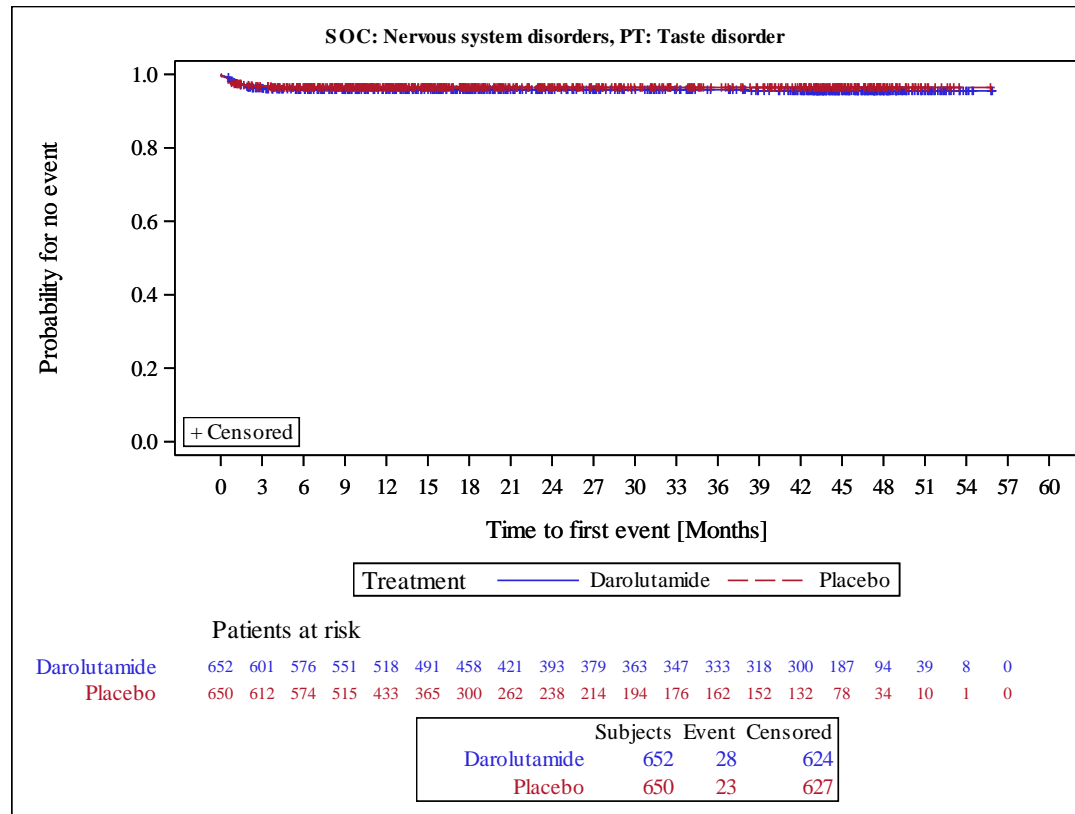


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

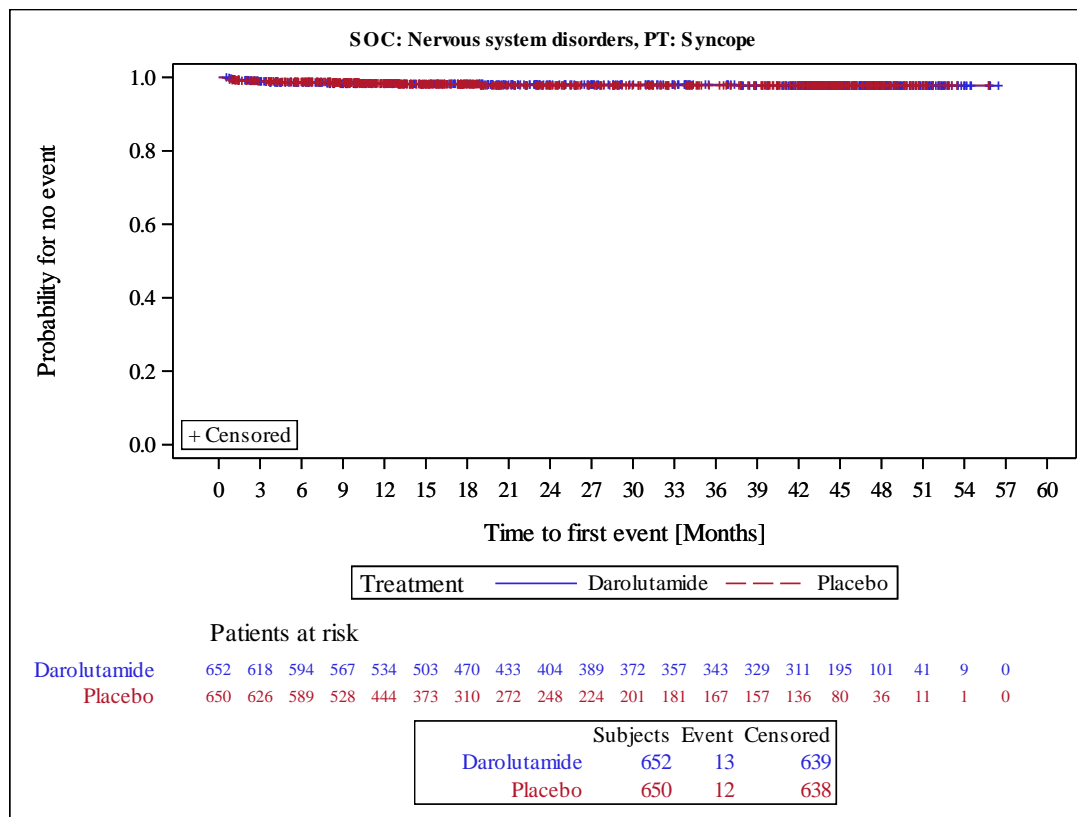


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

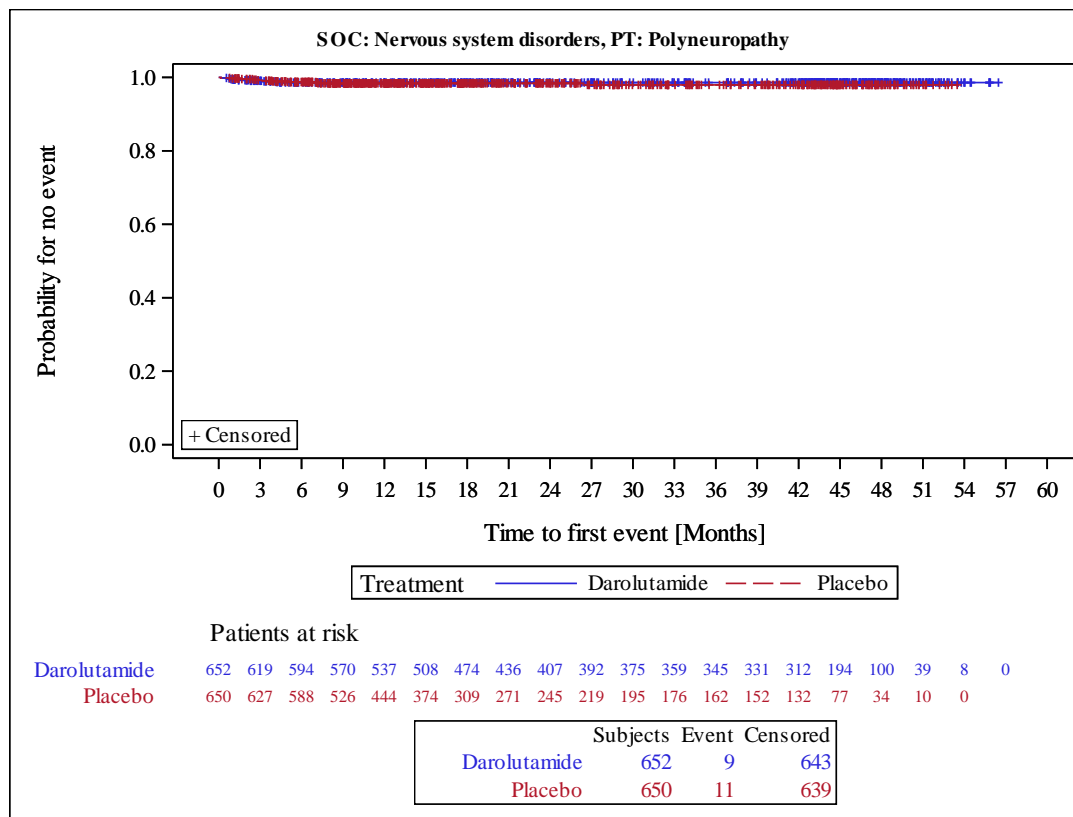


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

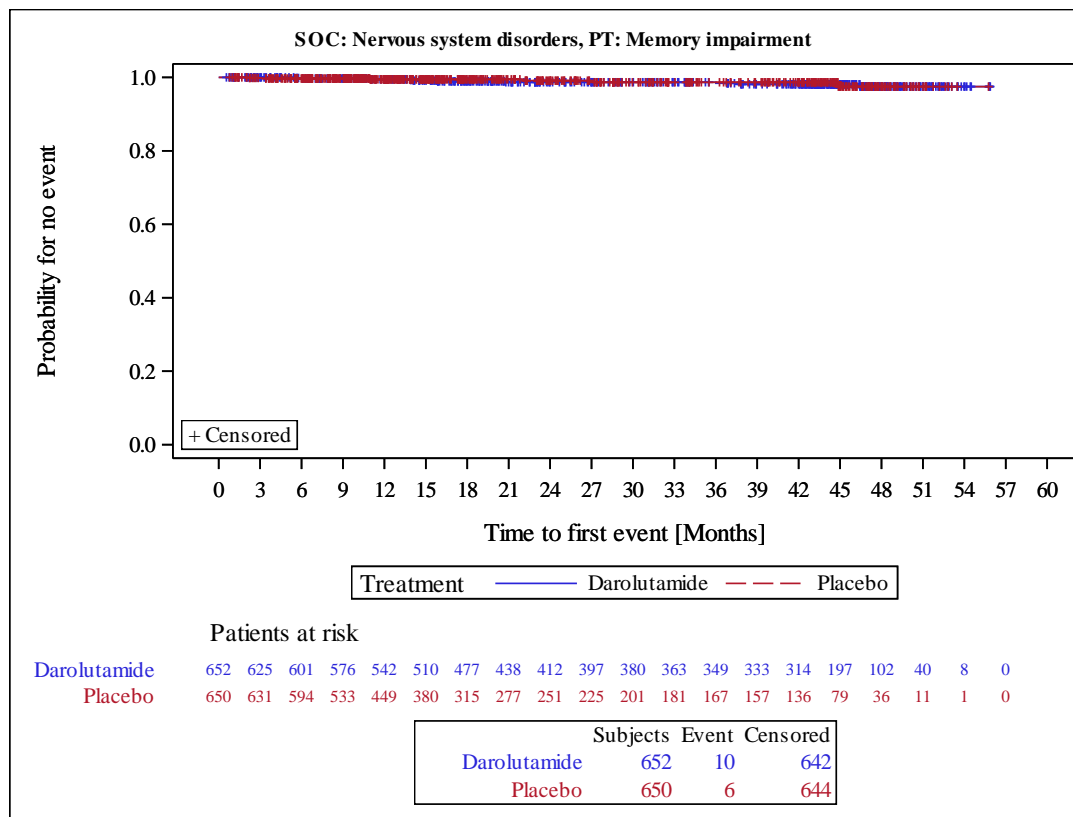


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

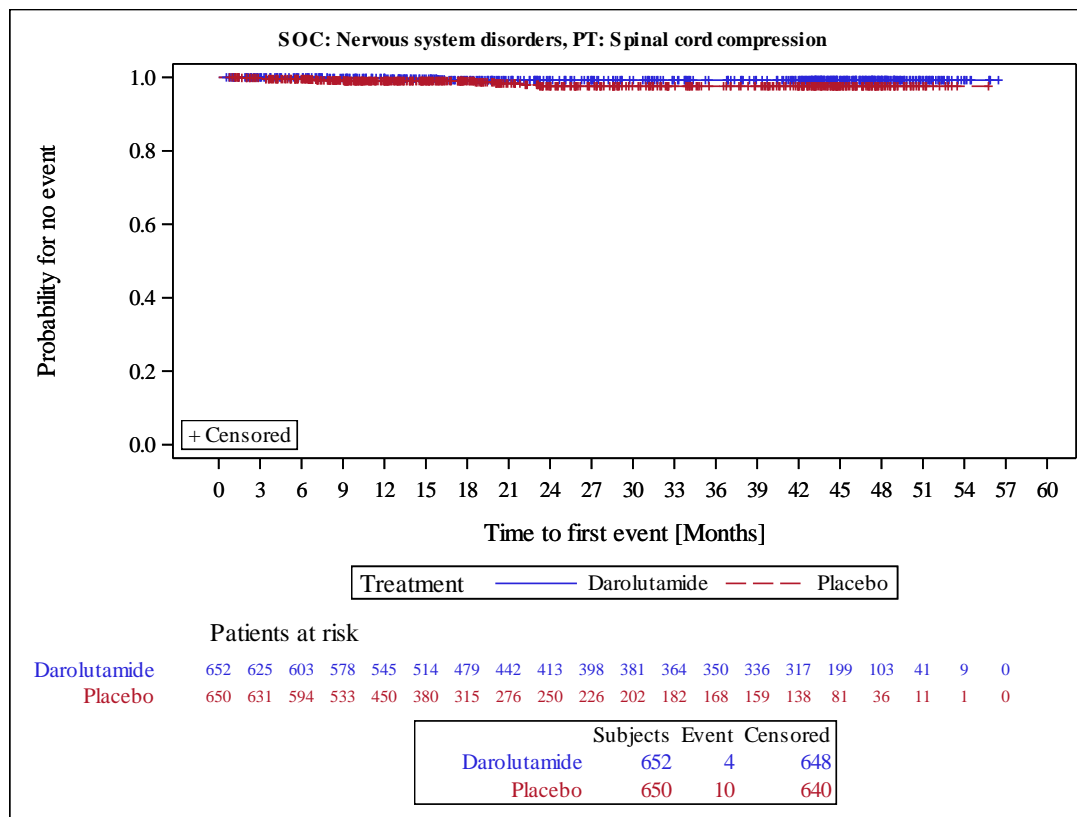


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

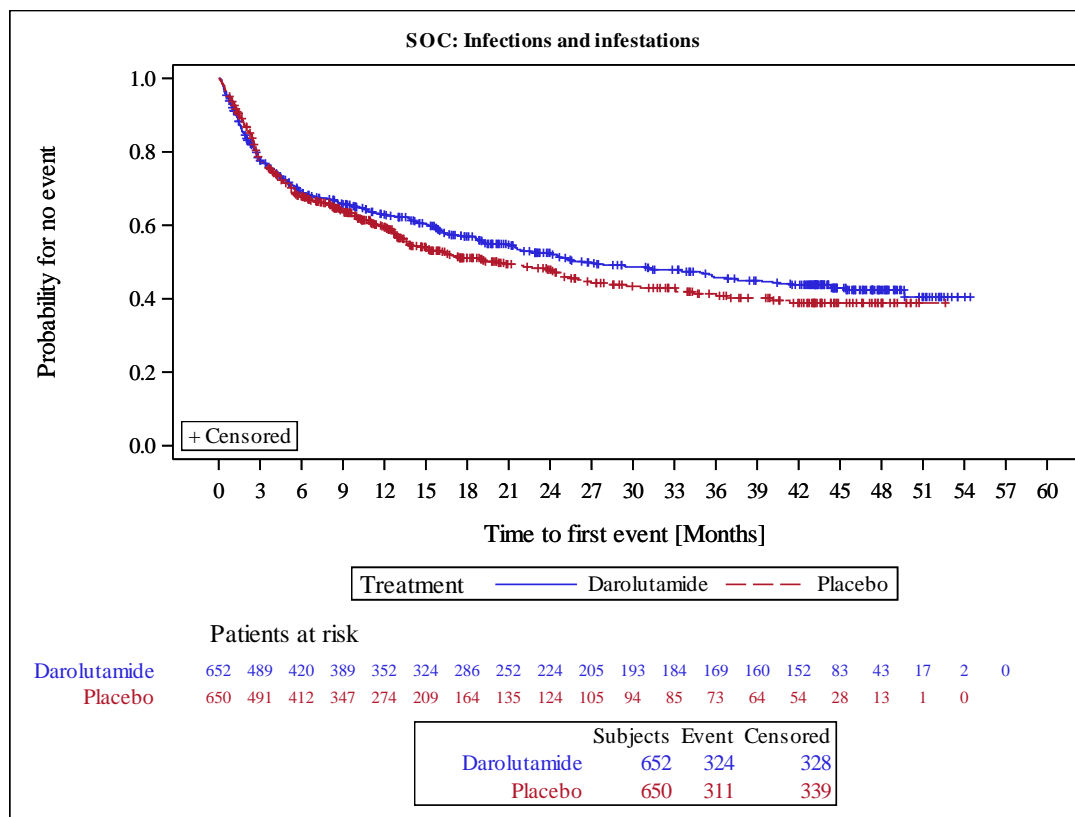


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



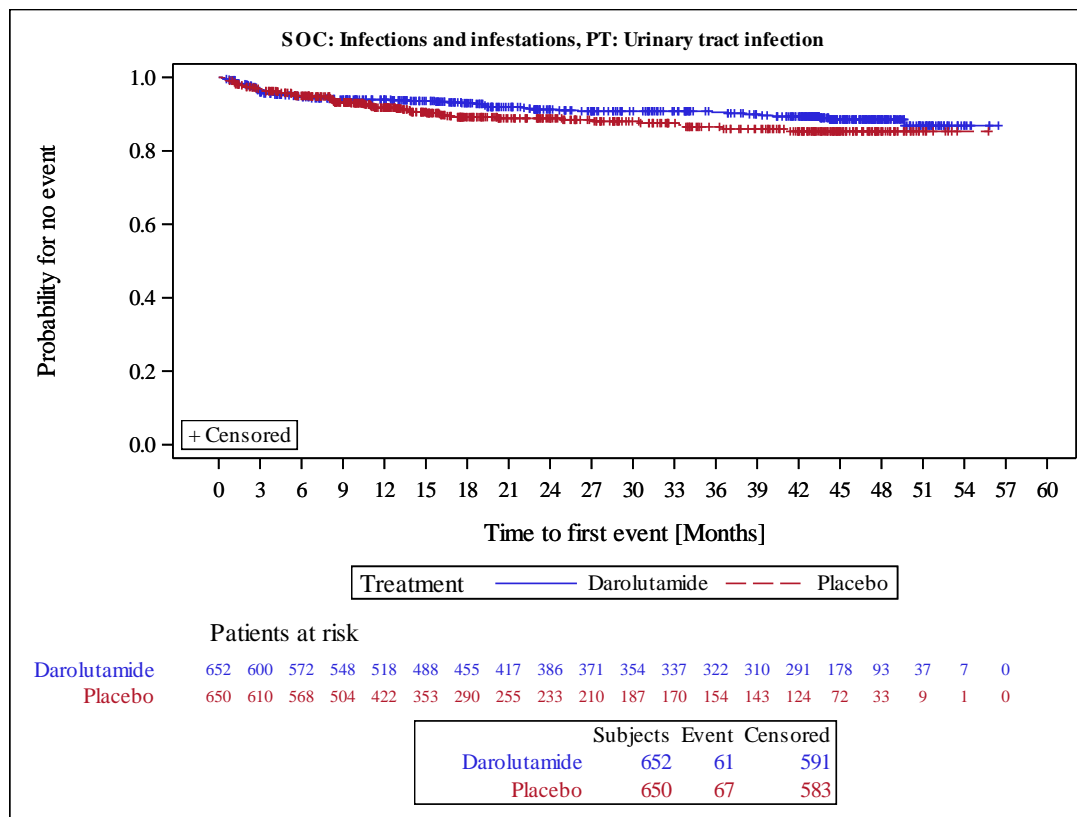
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

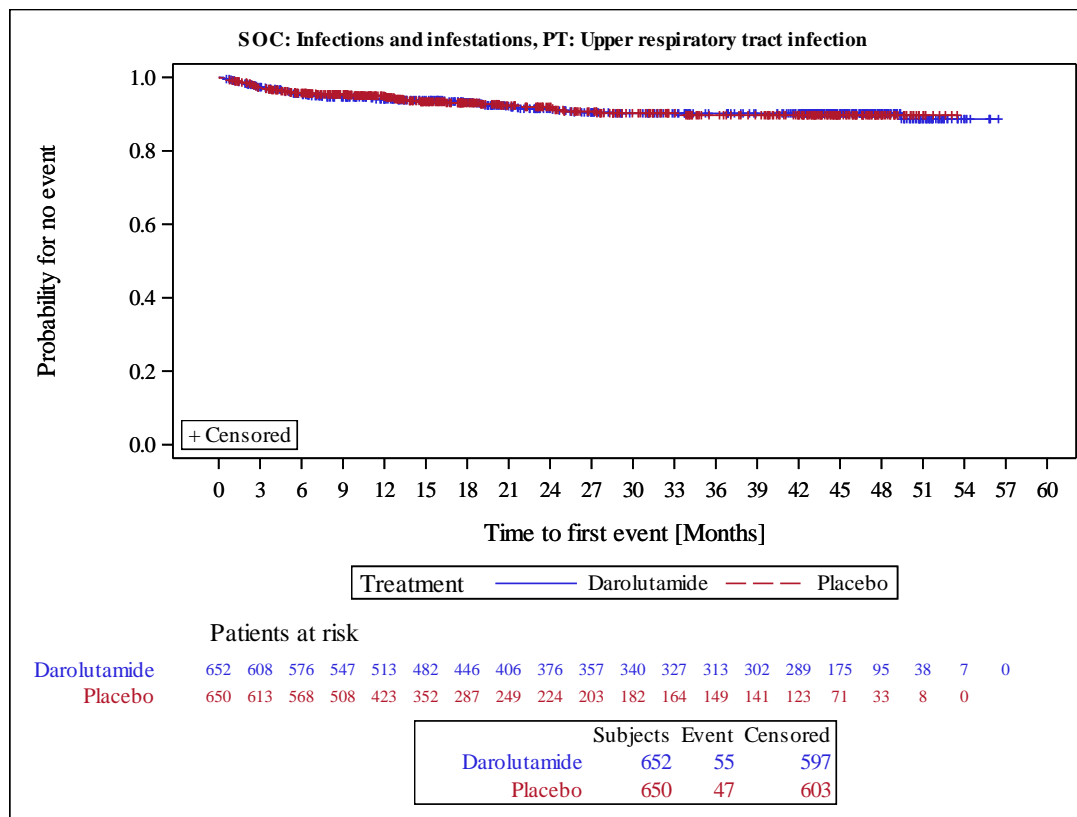


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

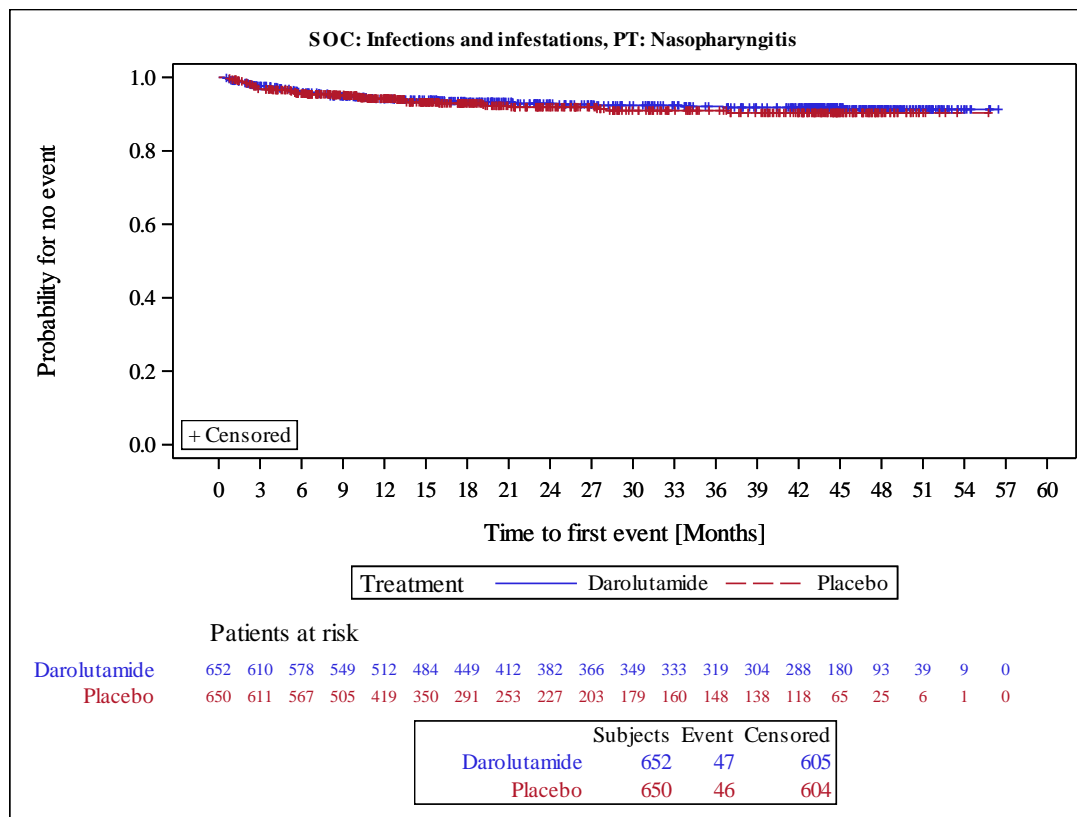


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

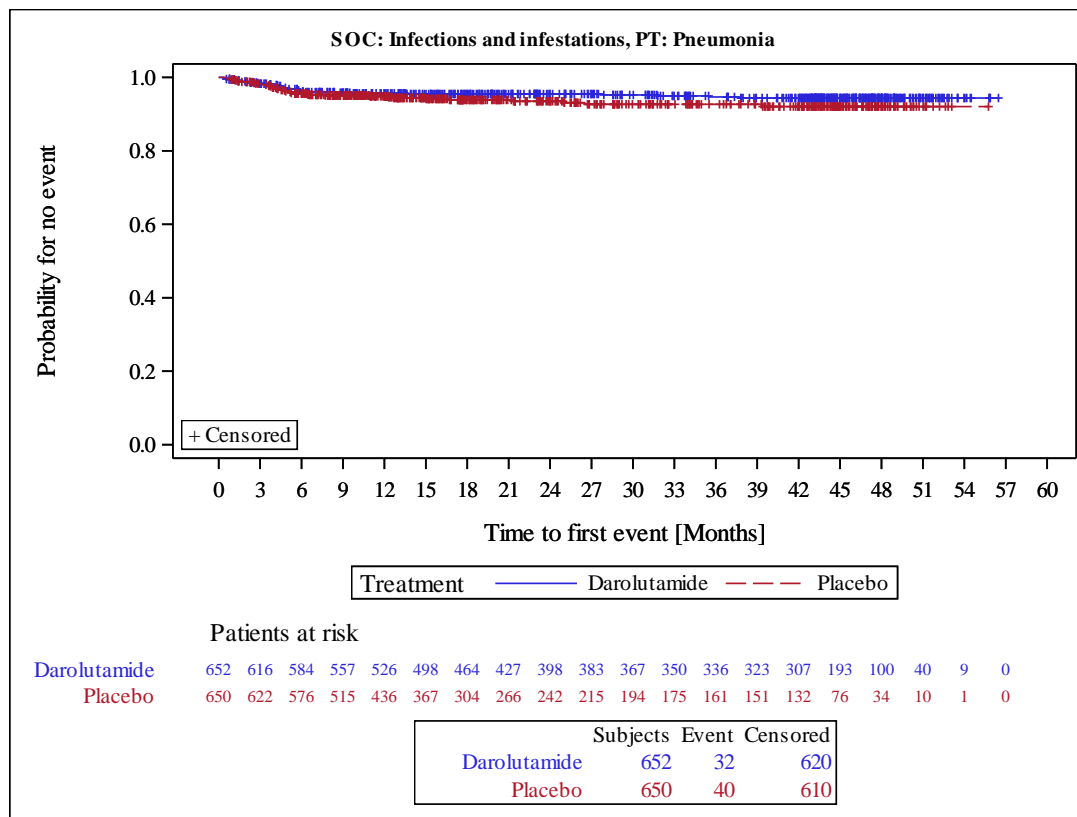


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

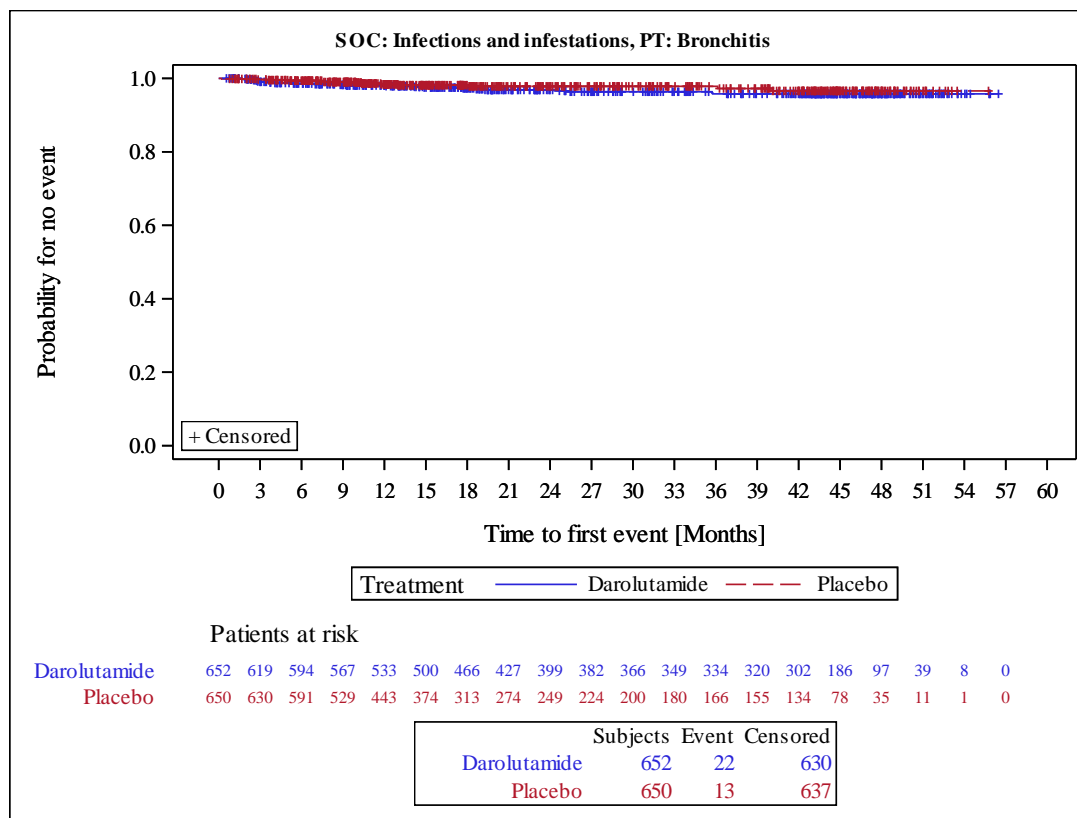


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

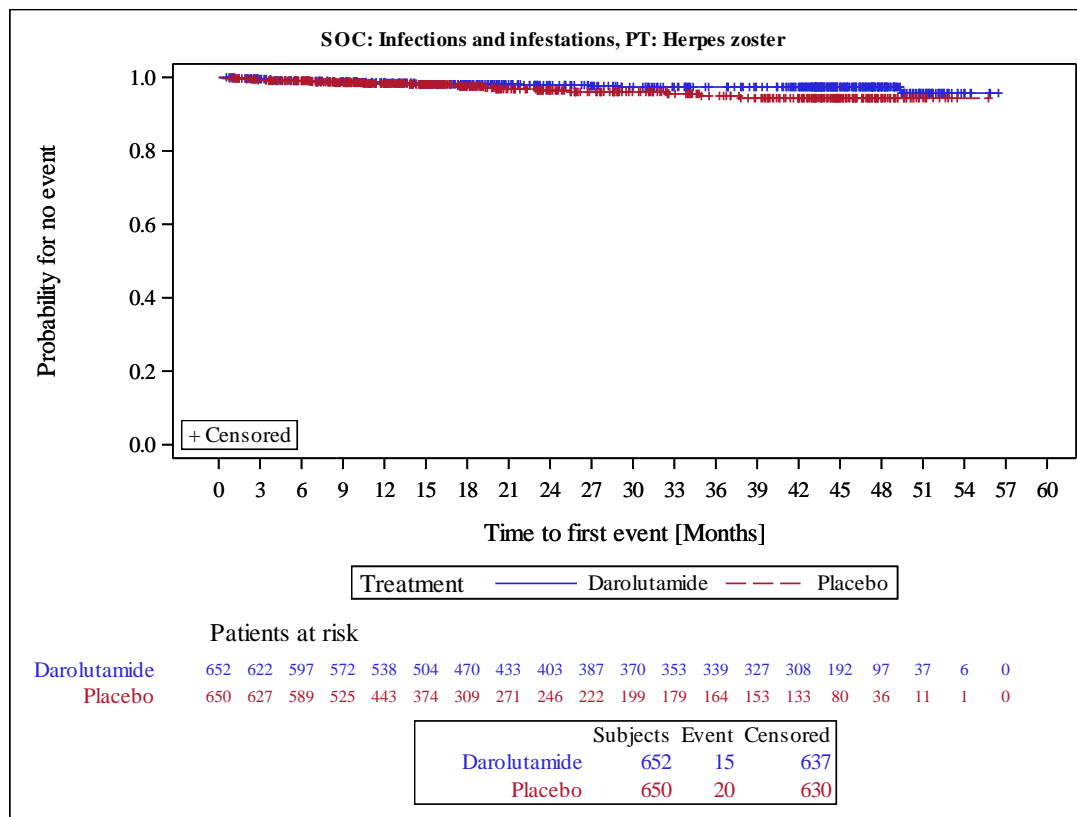


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

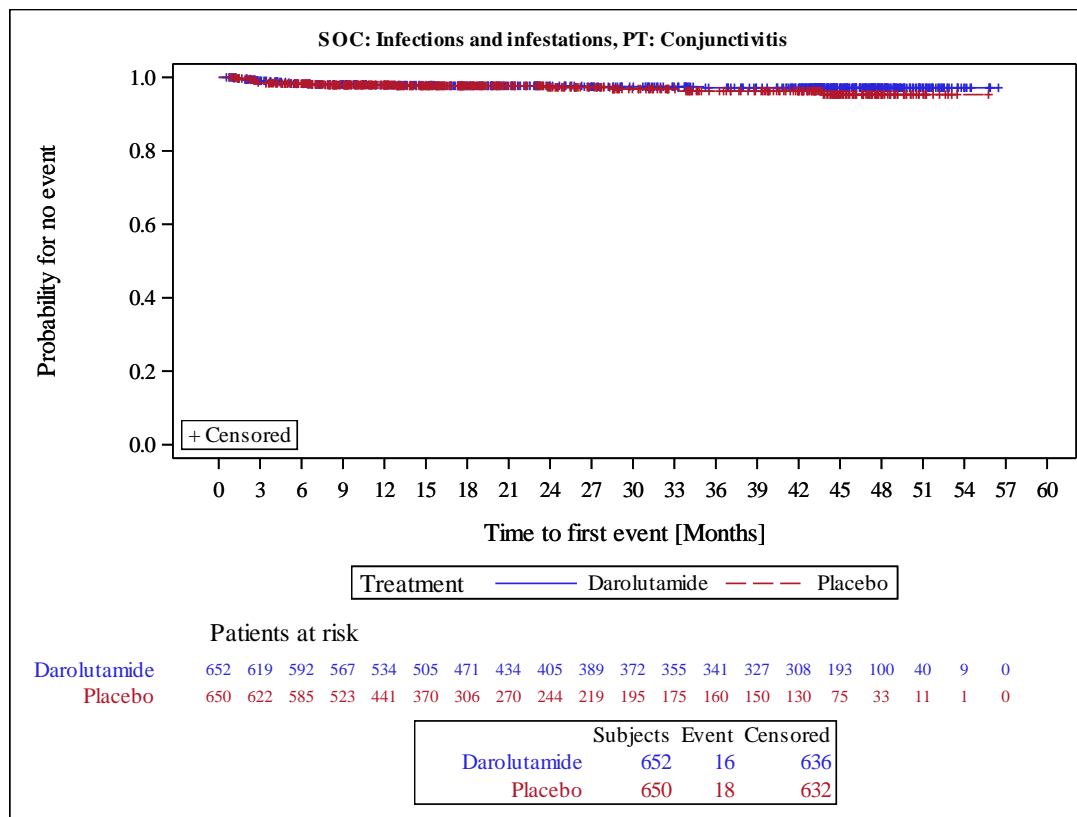


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

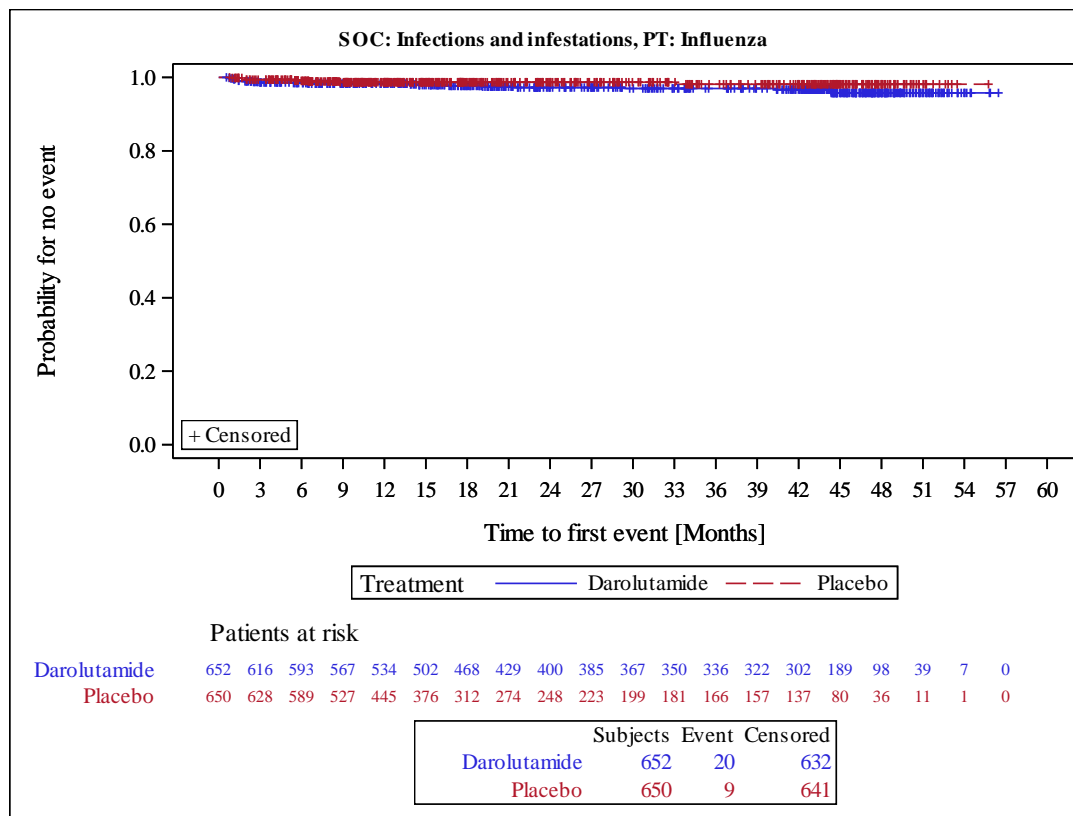


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



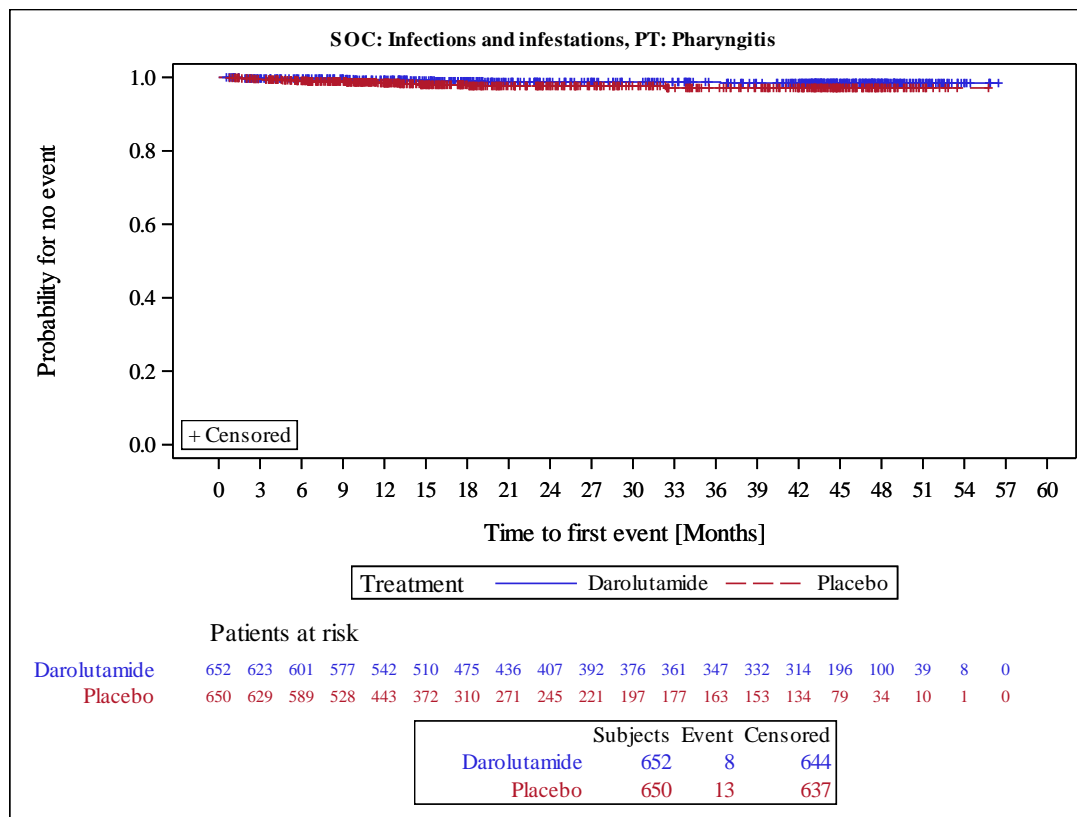
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

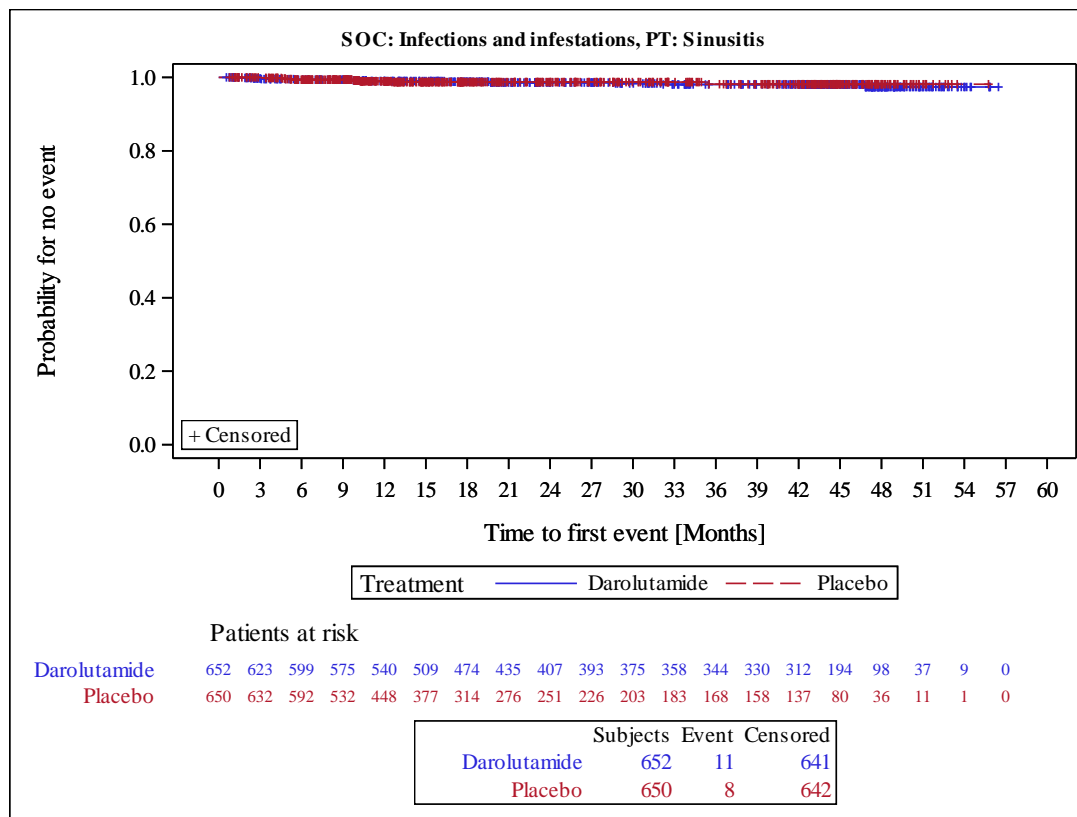


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

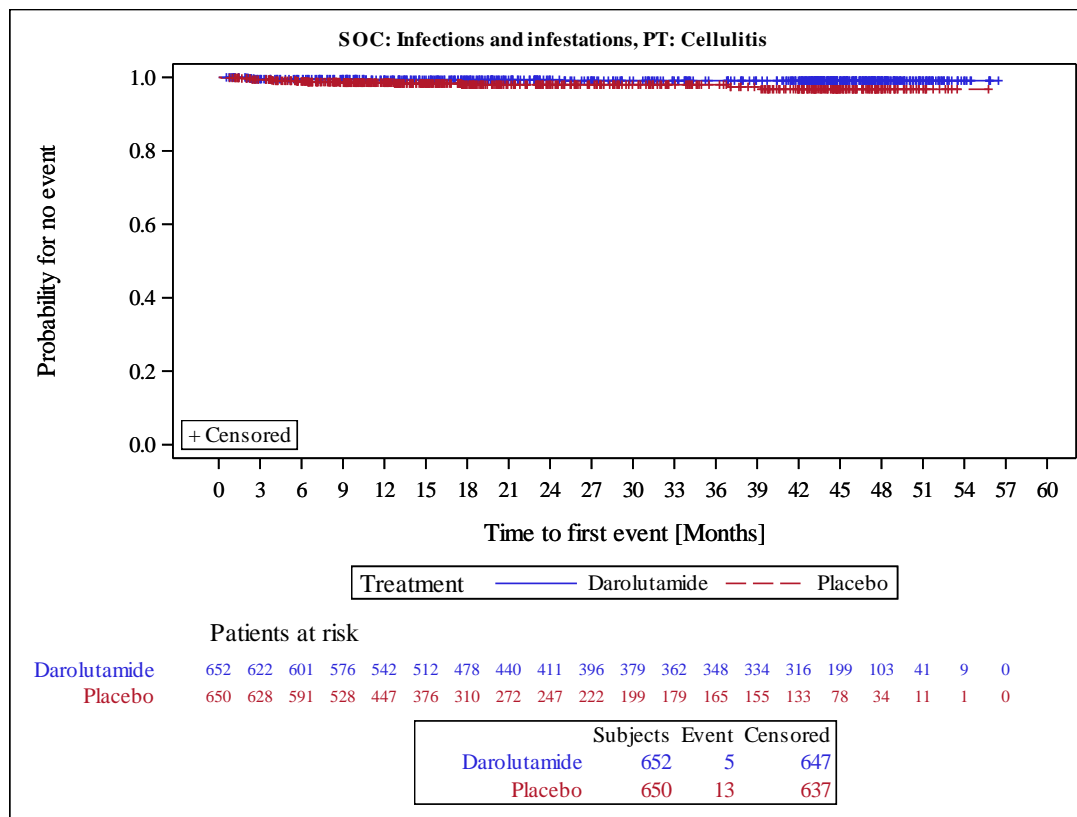


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

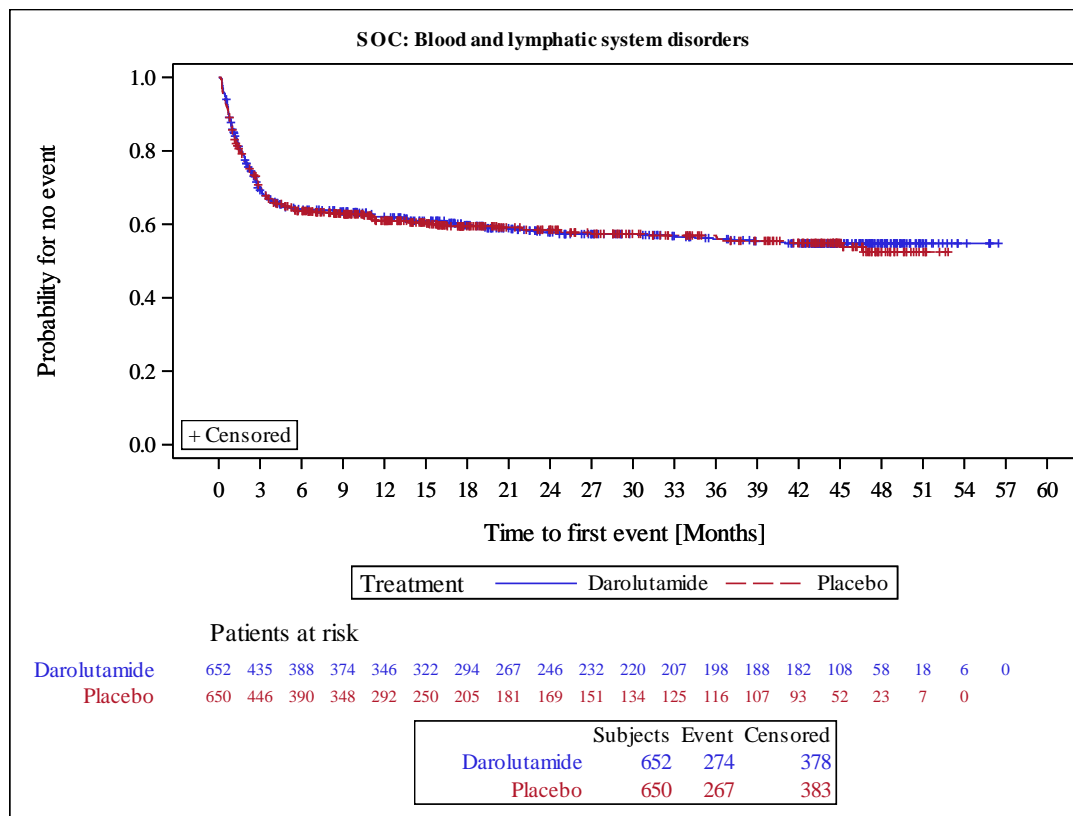


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

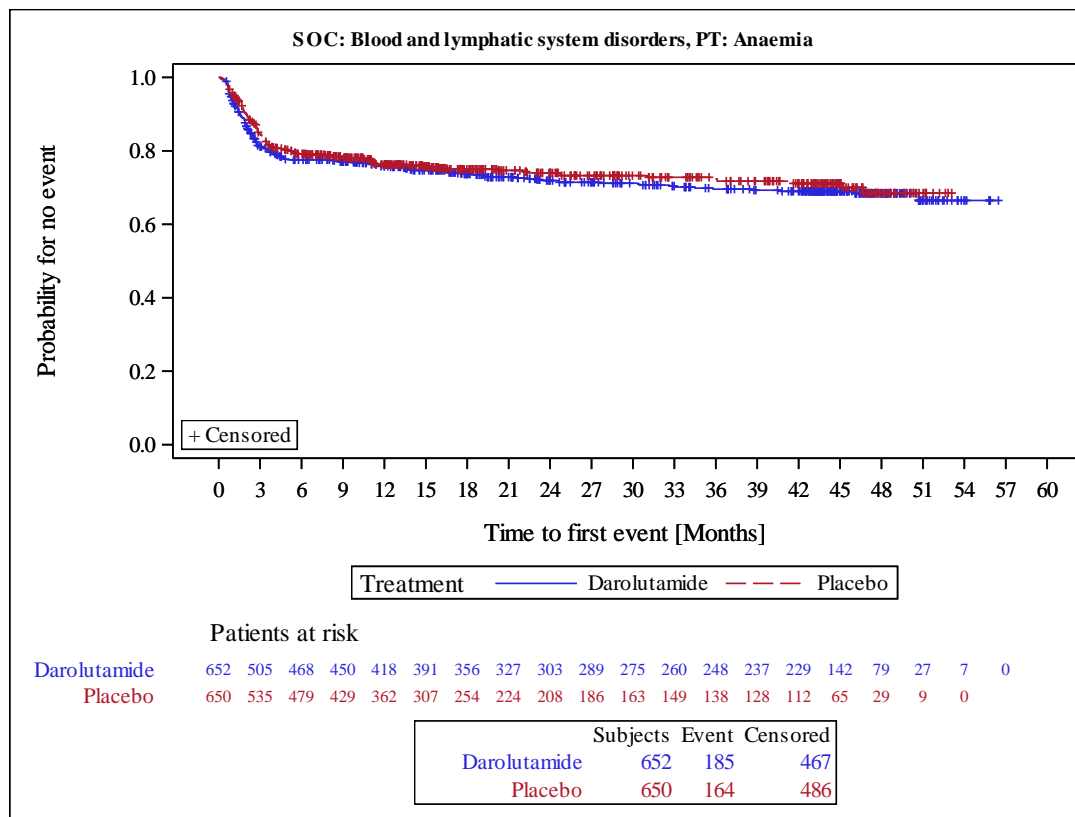


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

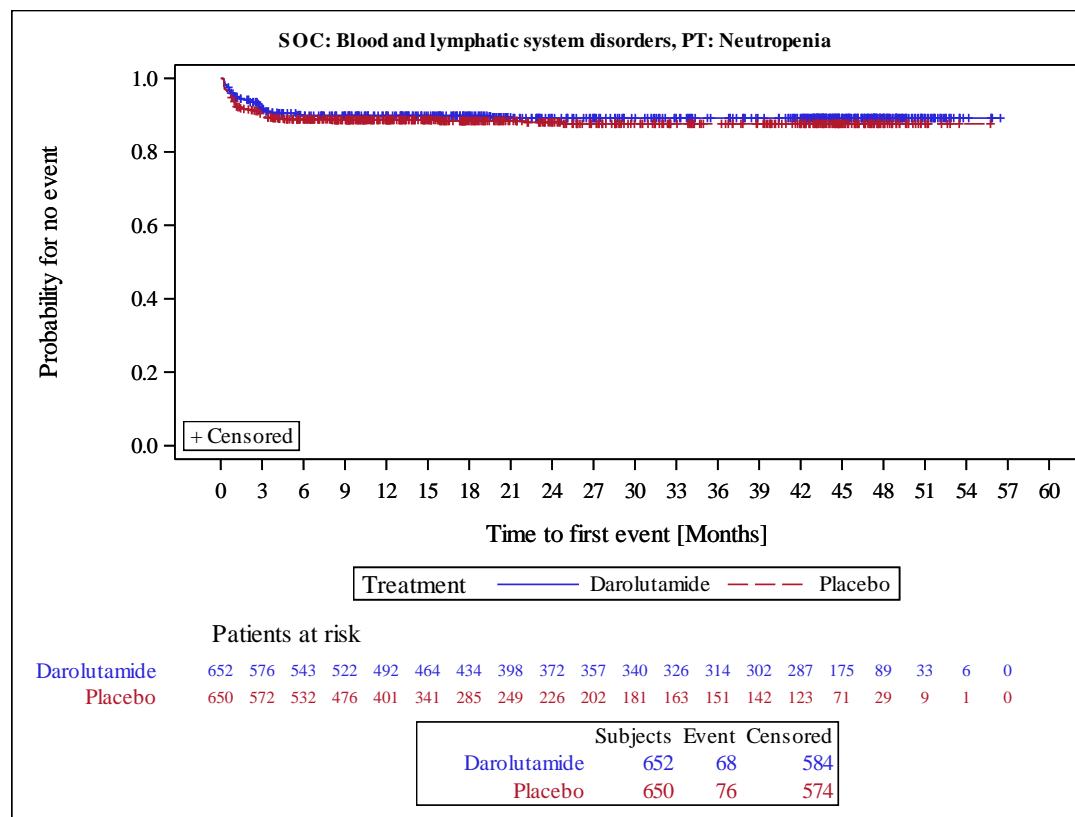
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Figure 3.3.1.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

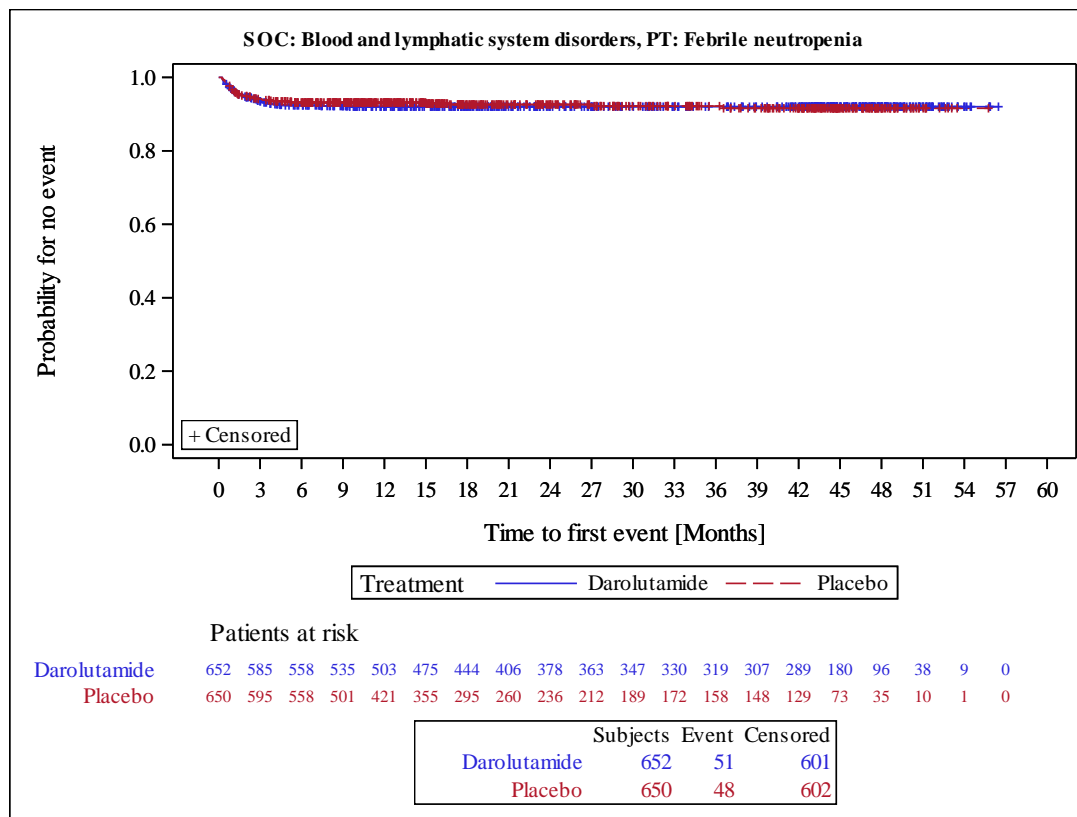


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

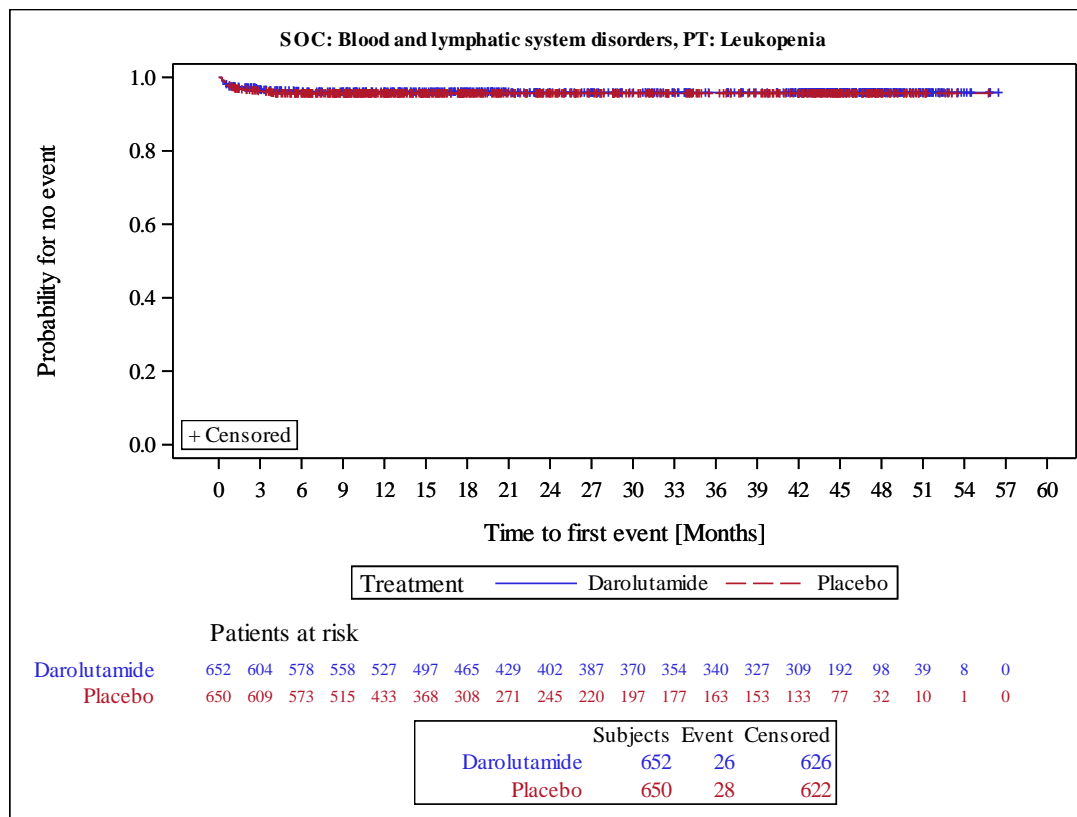


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



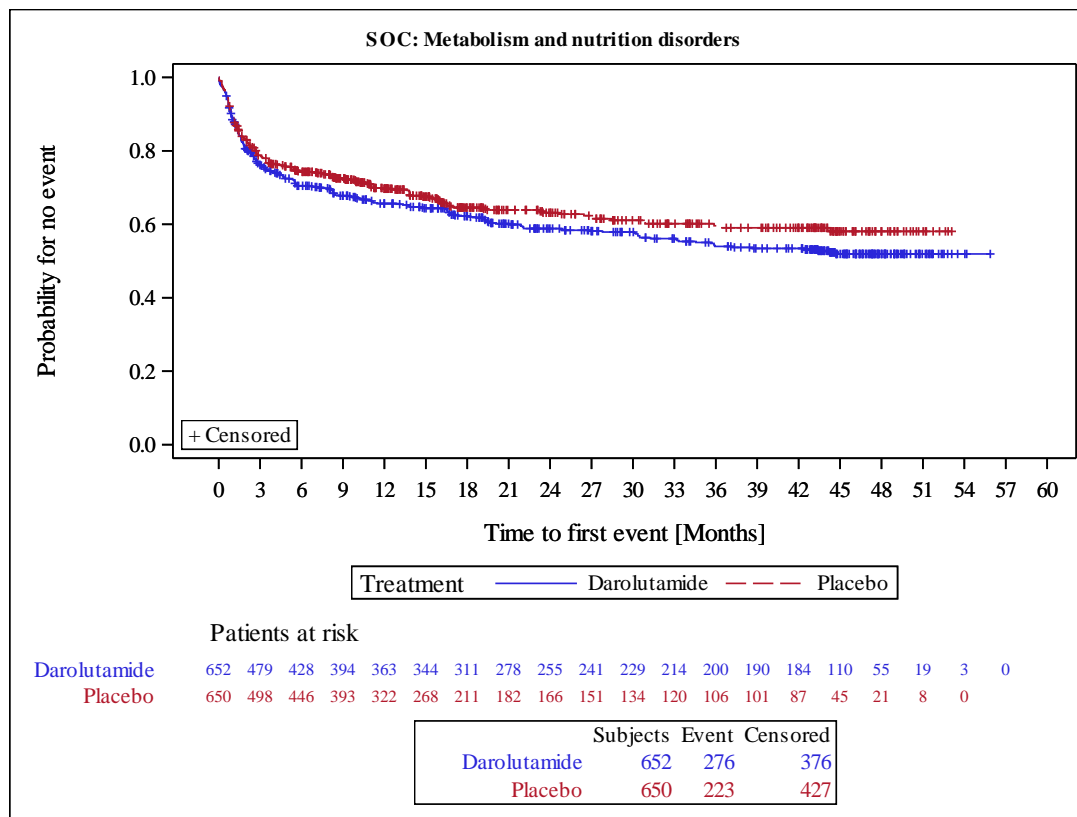
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

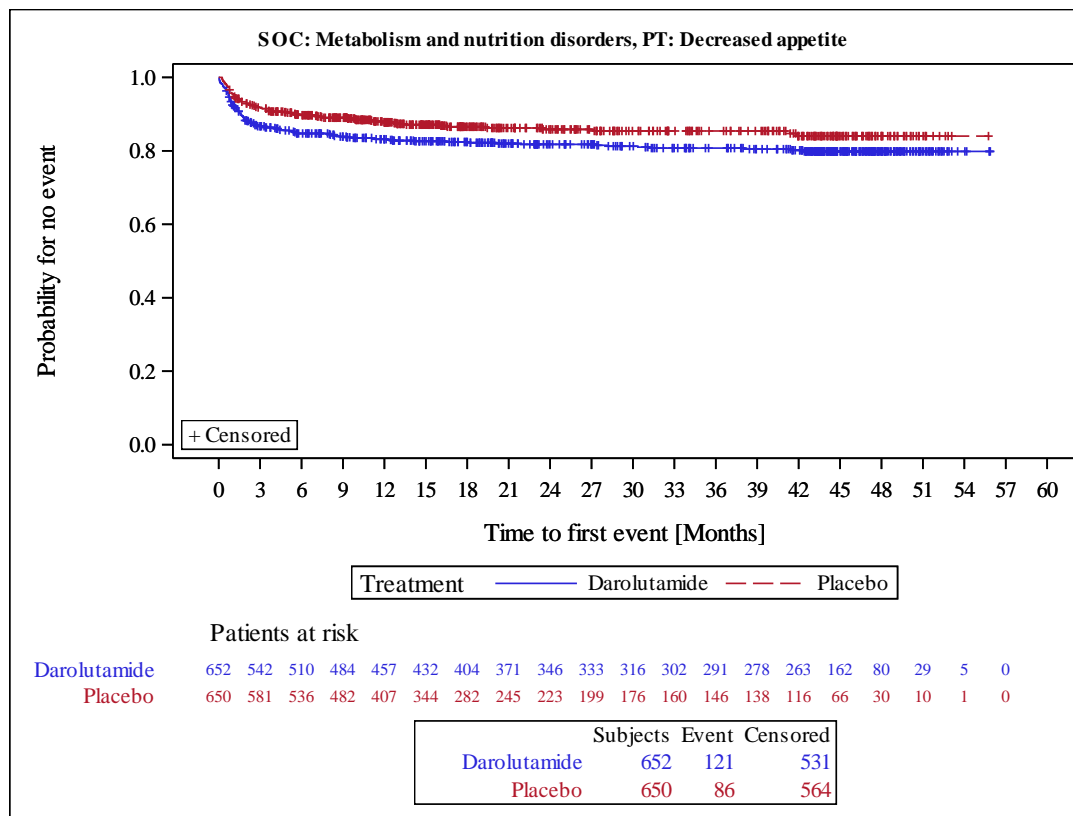


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

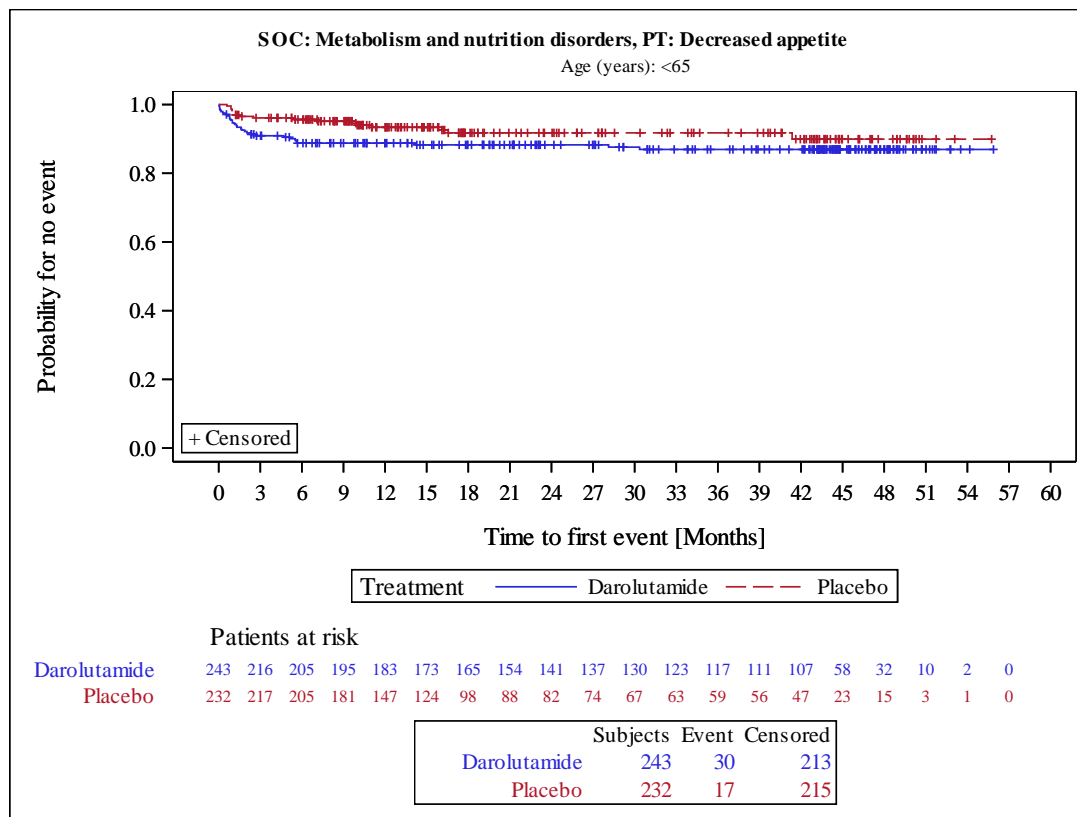


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

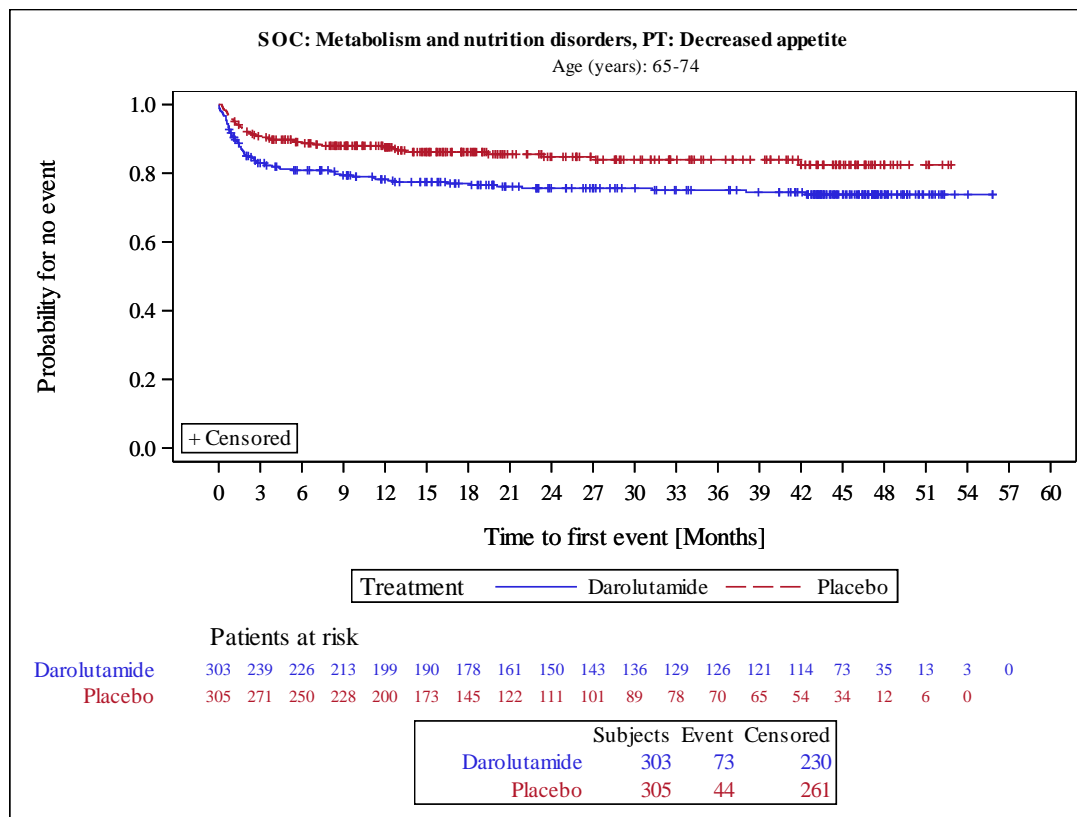


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

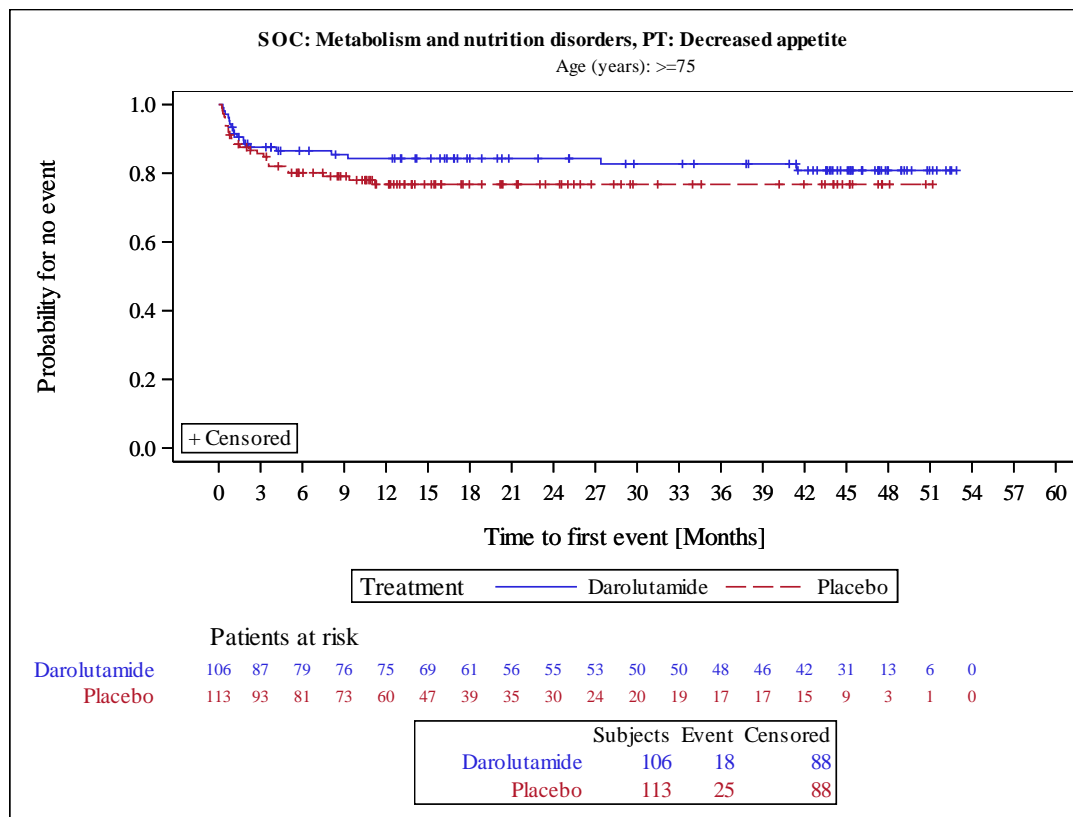


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

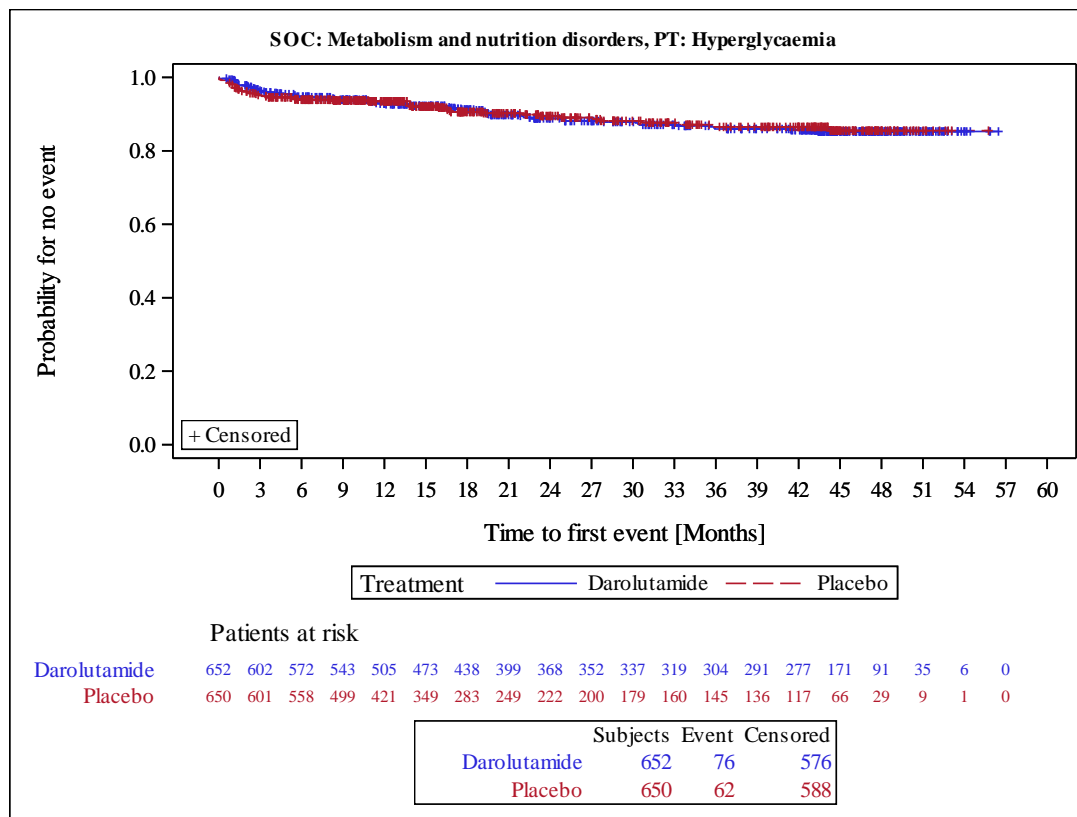


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

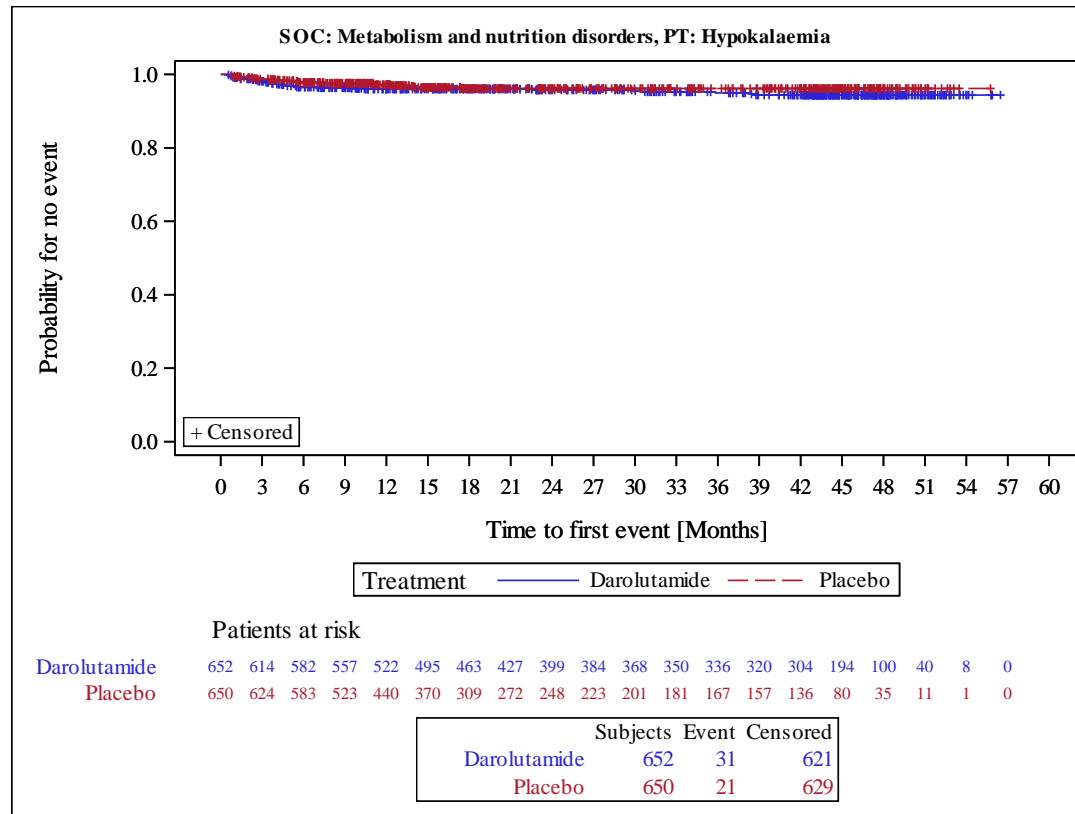


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

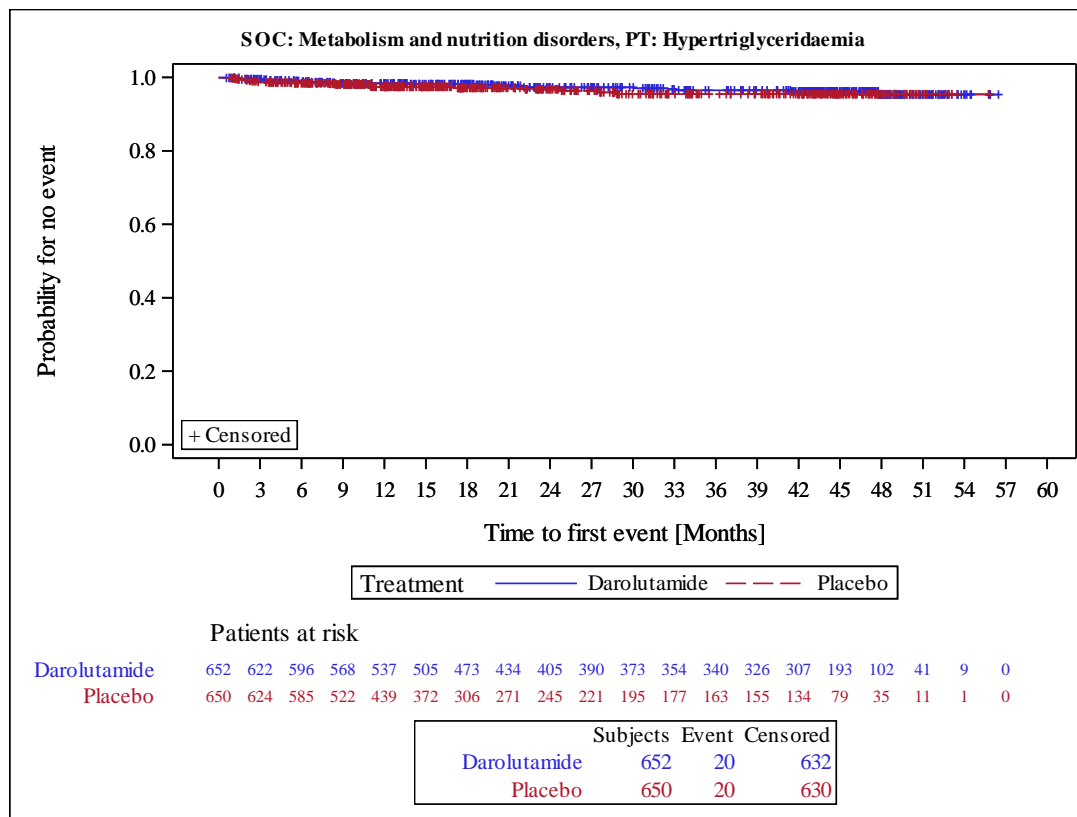


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



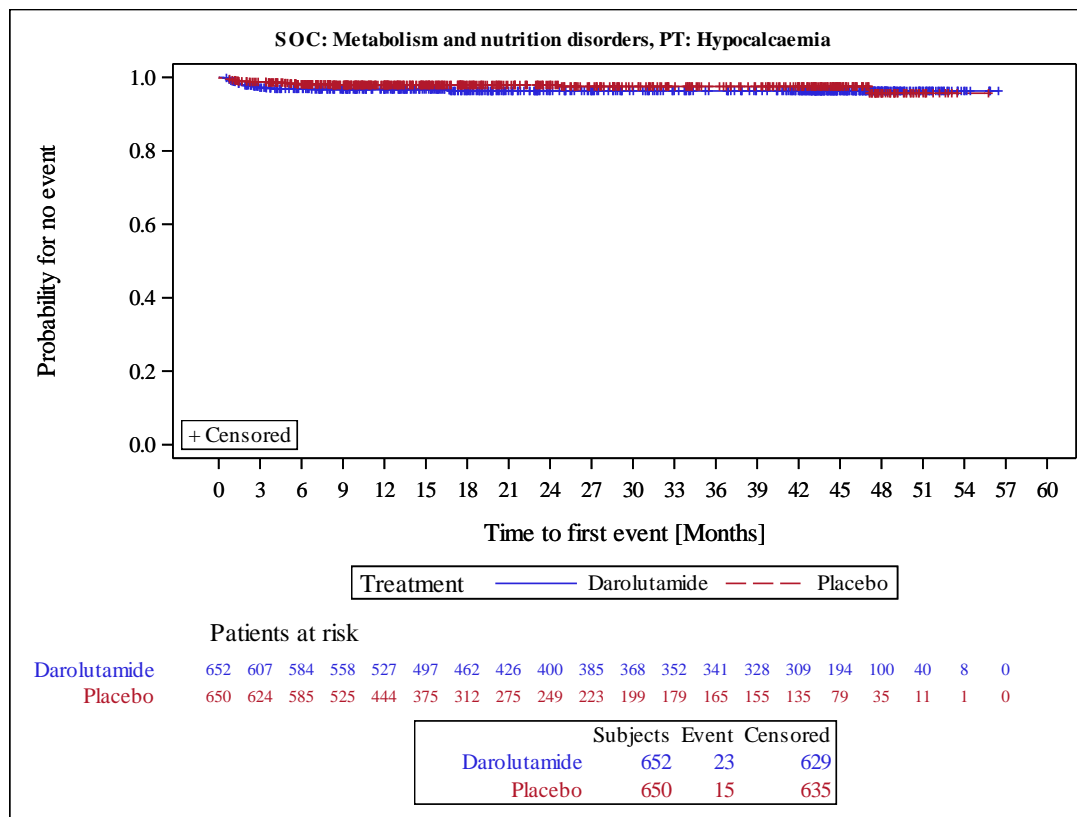
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

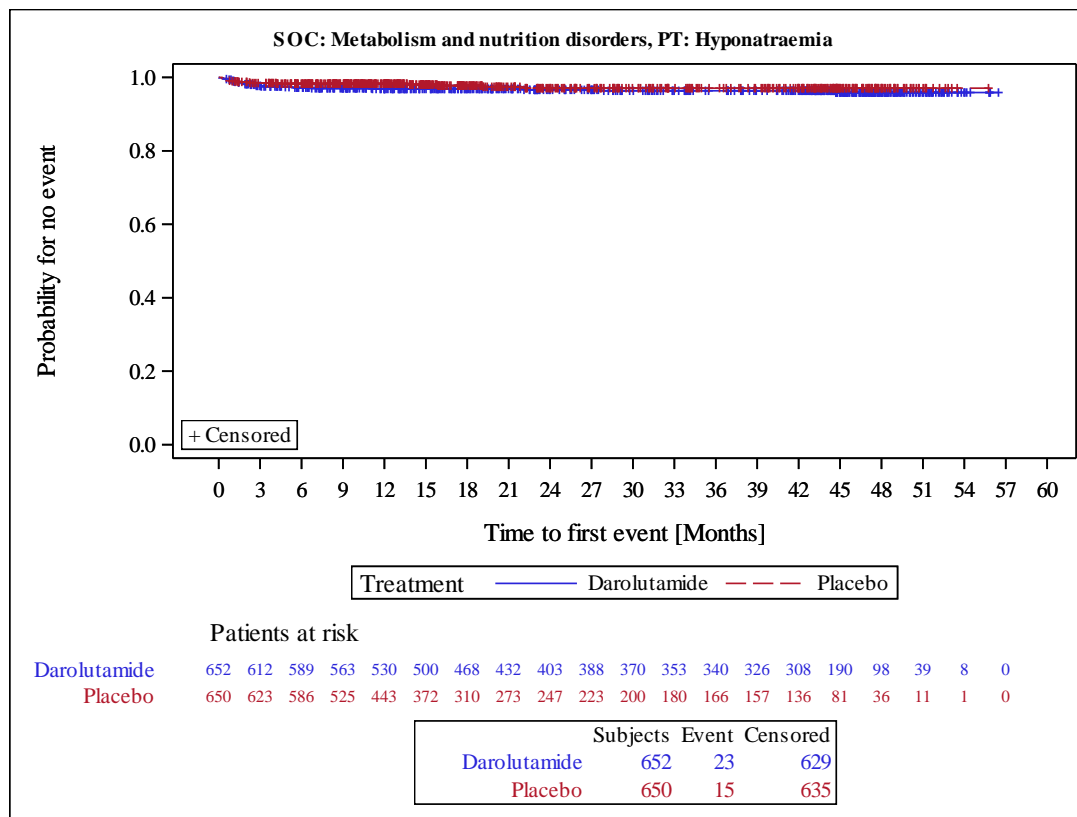


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

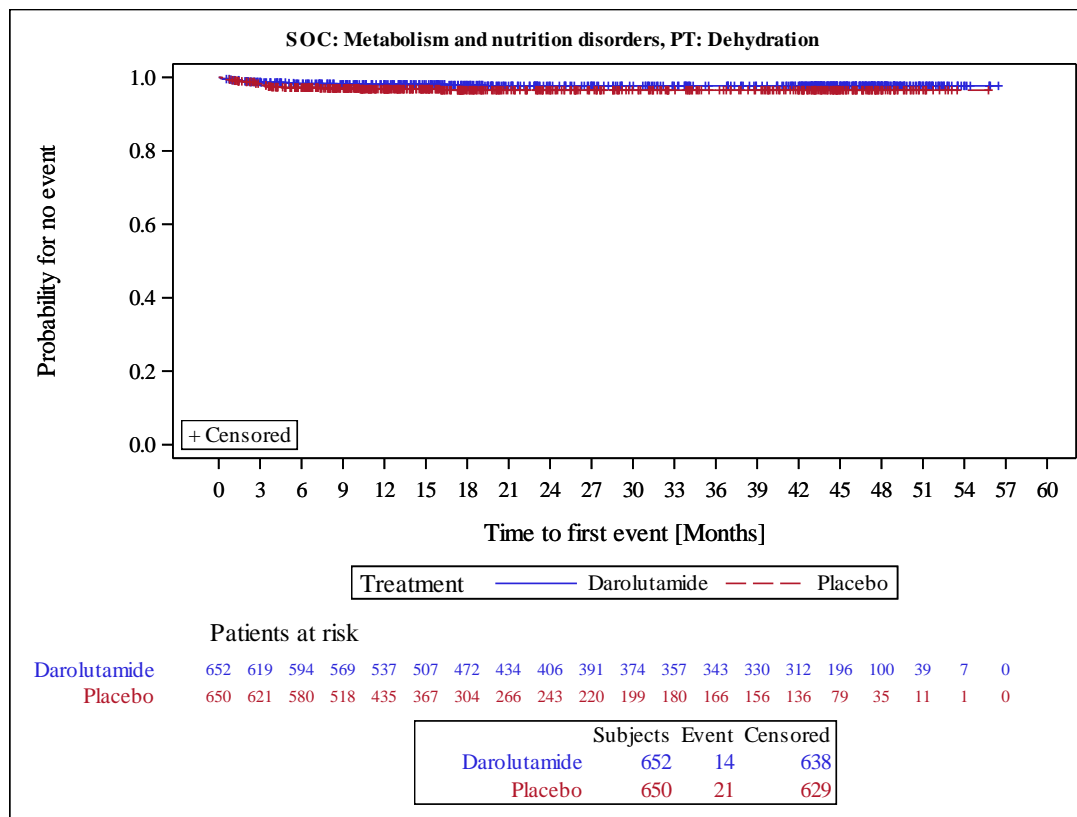


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

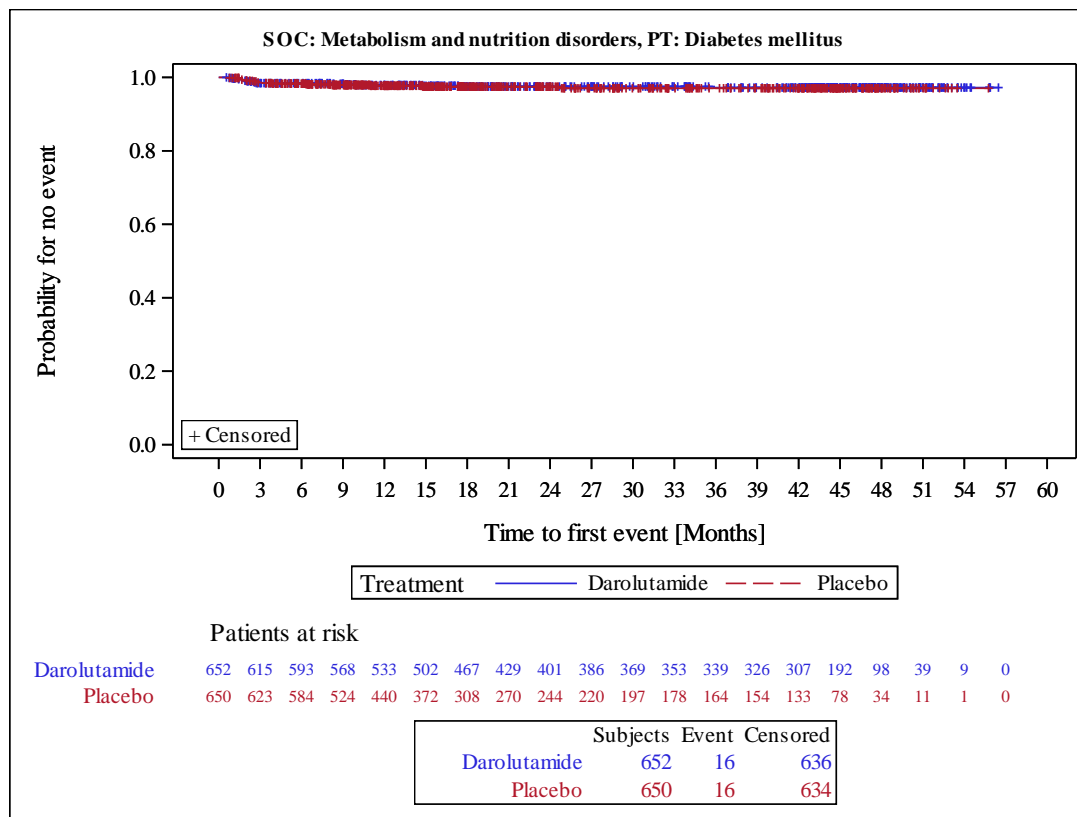


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

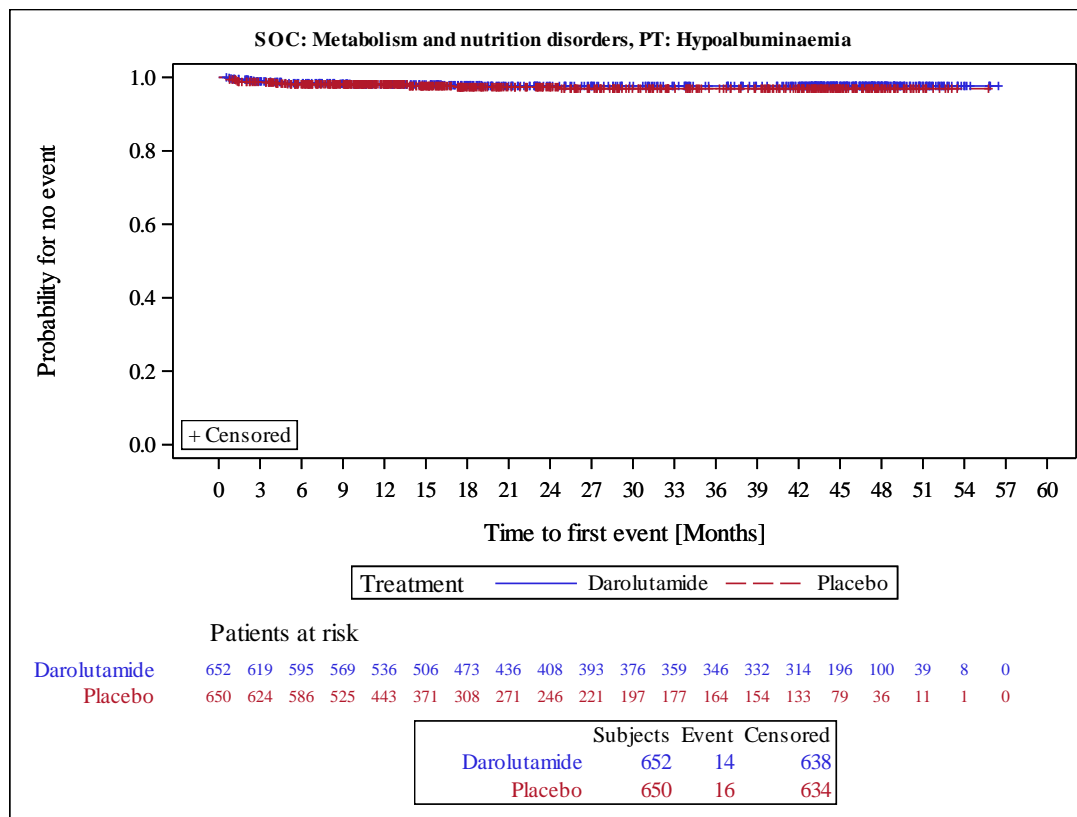


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

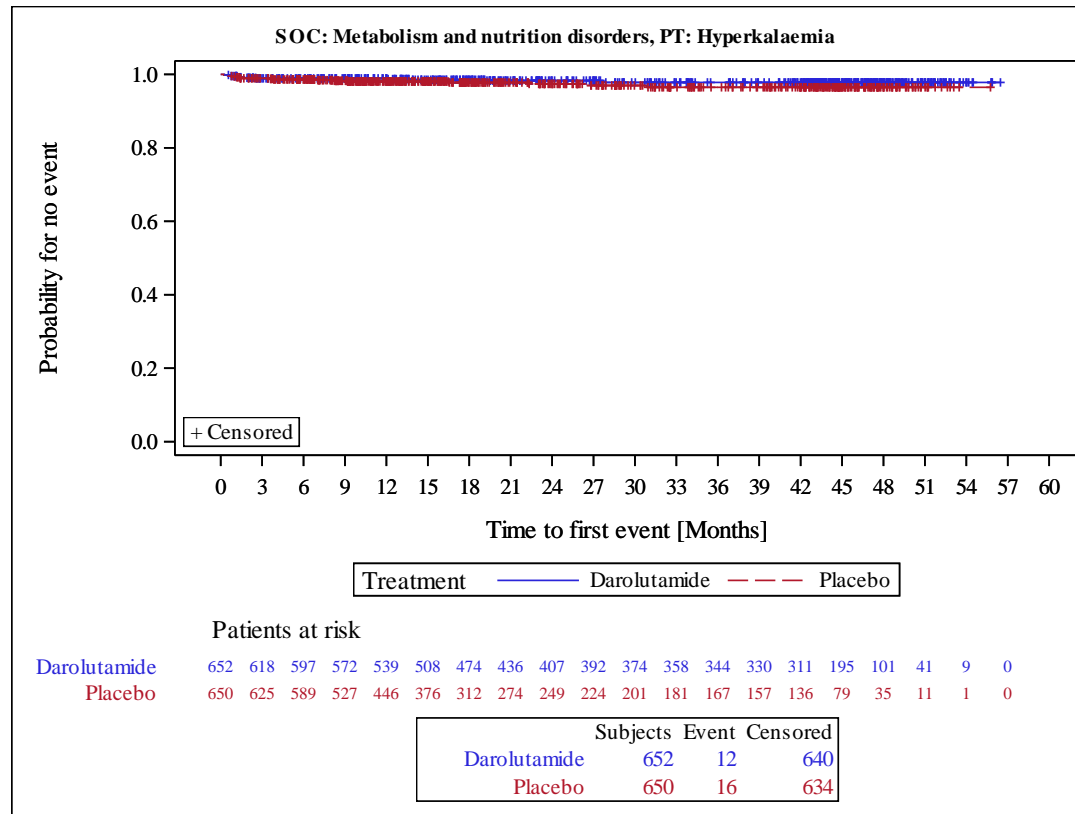


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

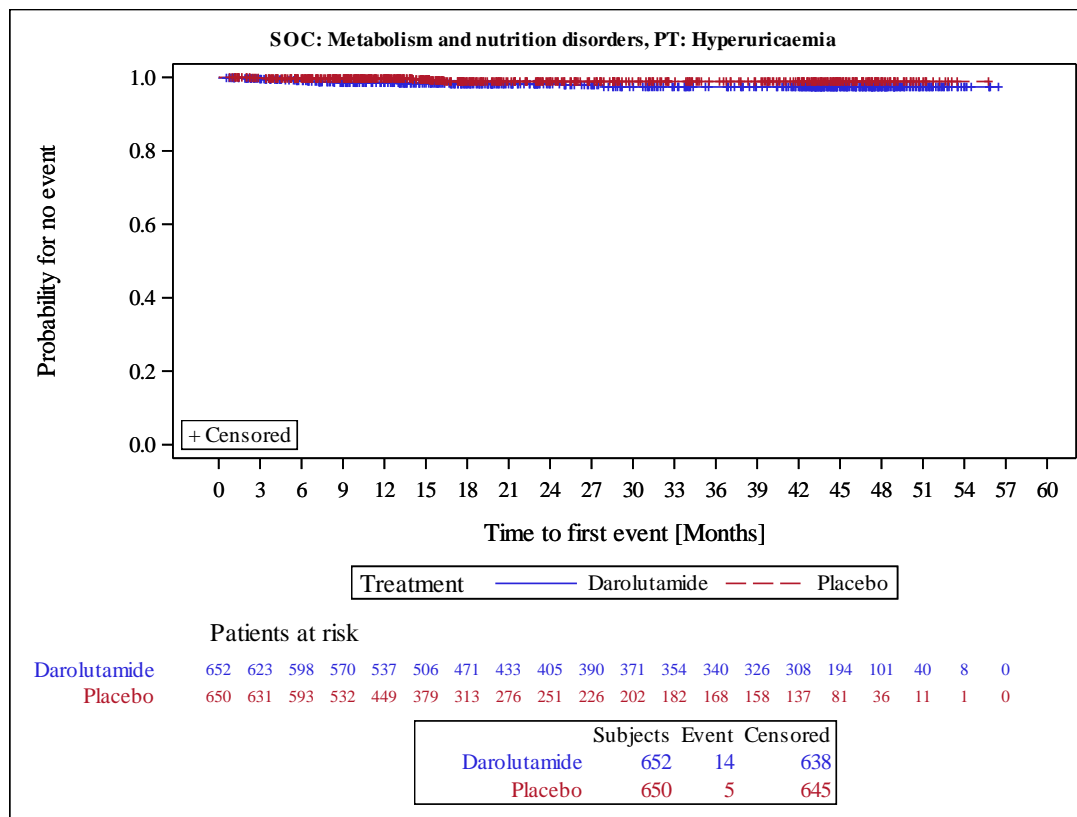


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

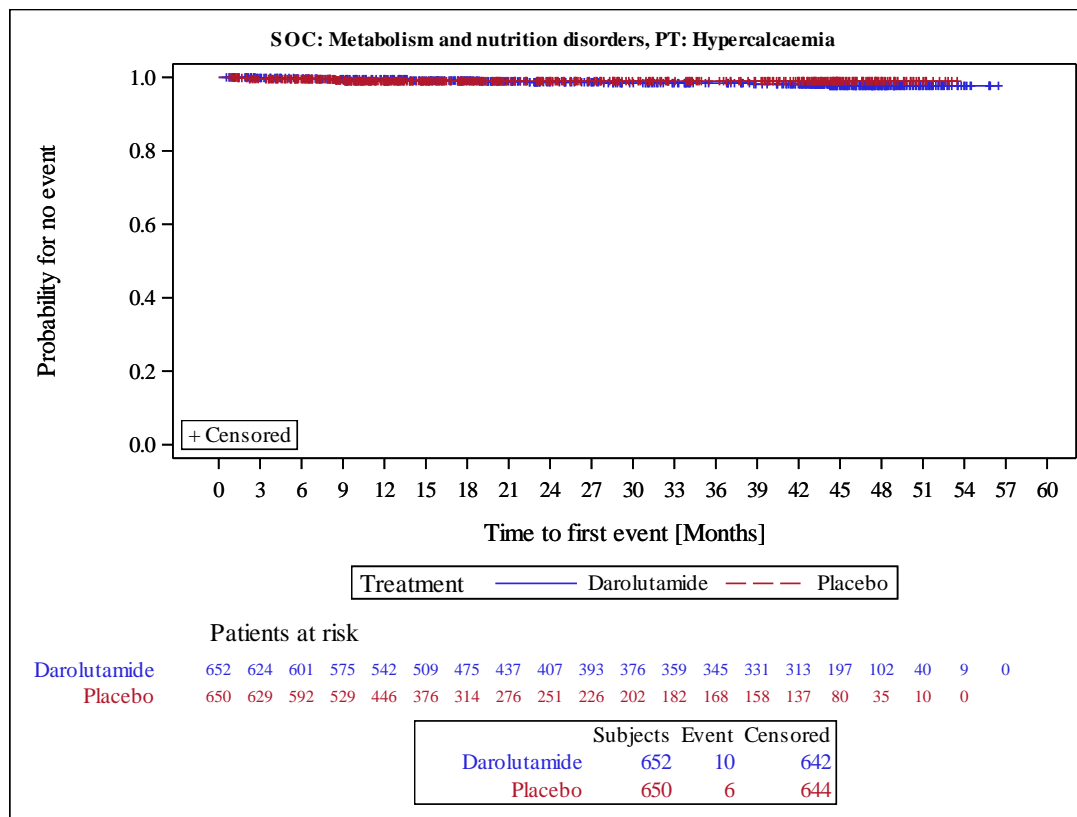


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



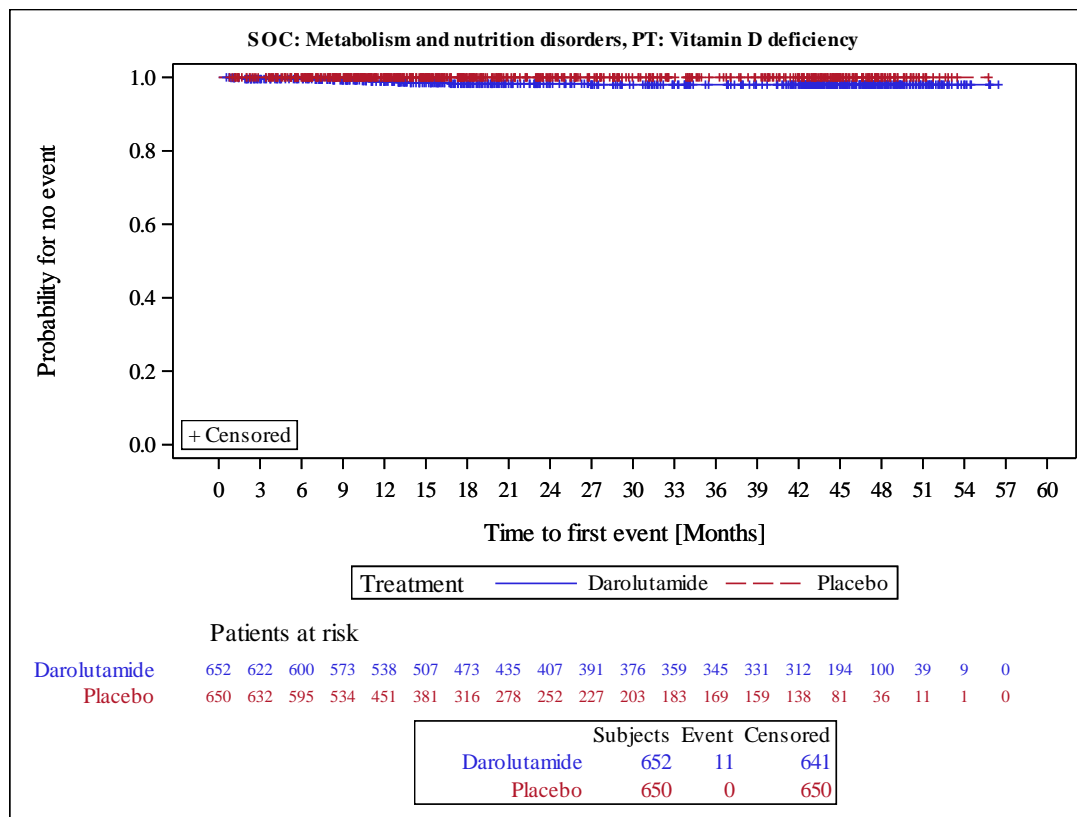
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

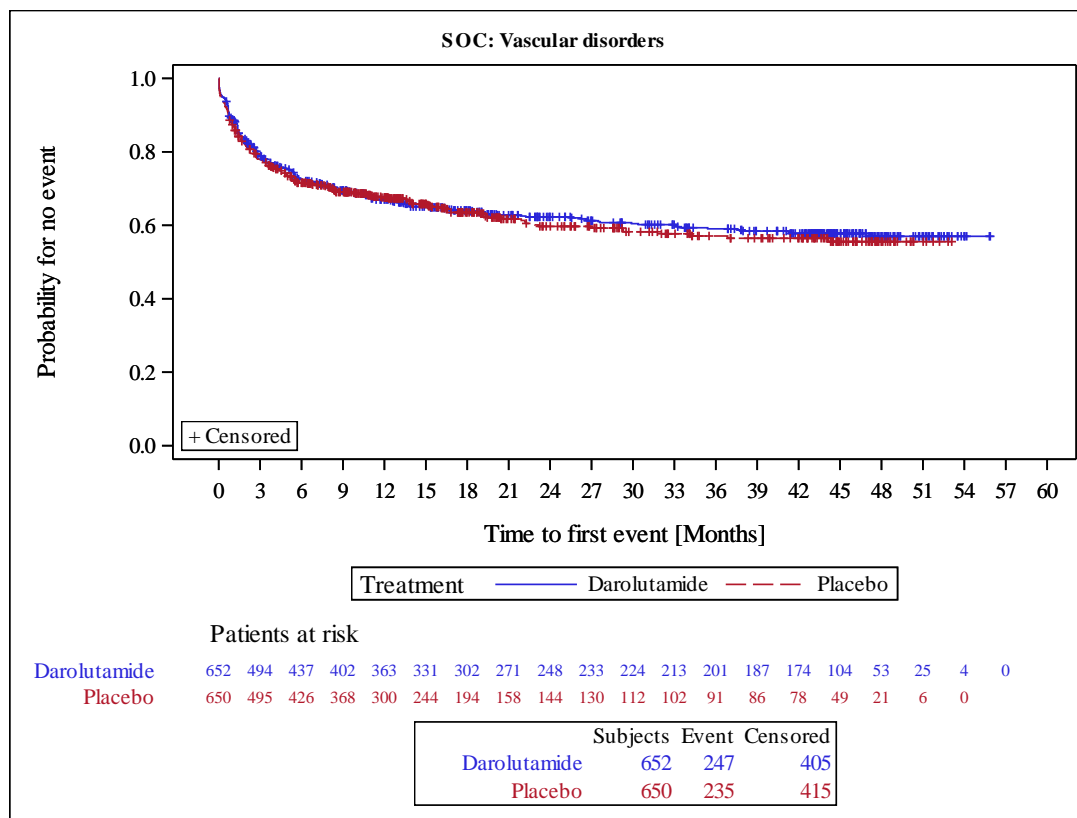


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

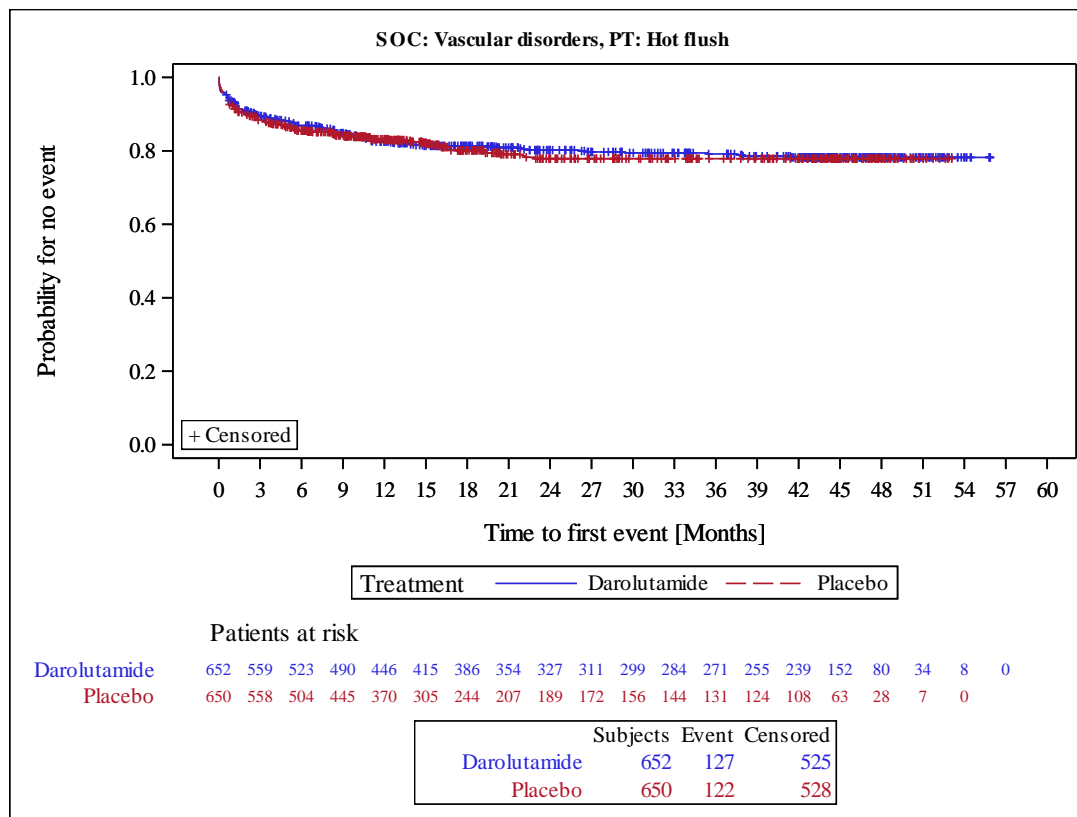


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

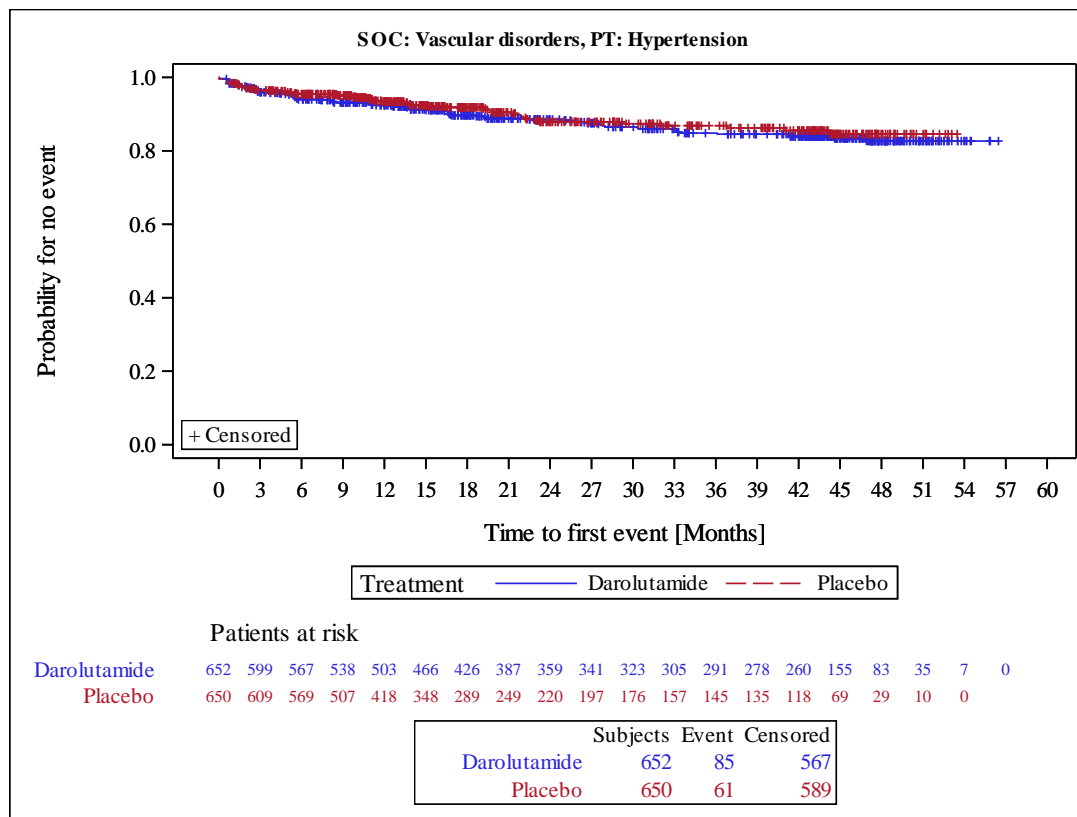


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

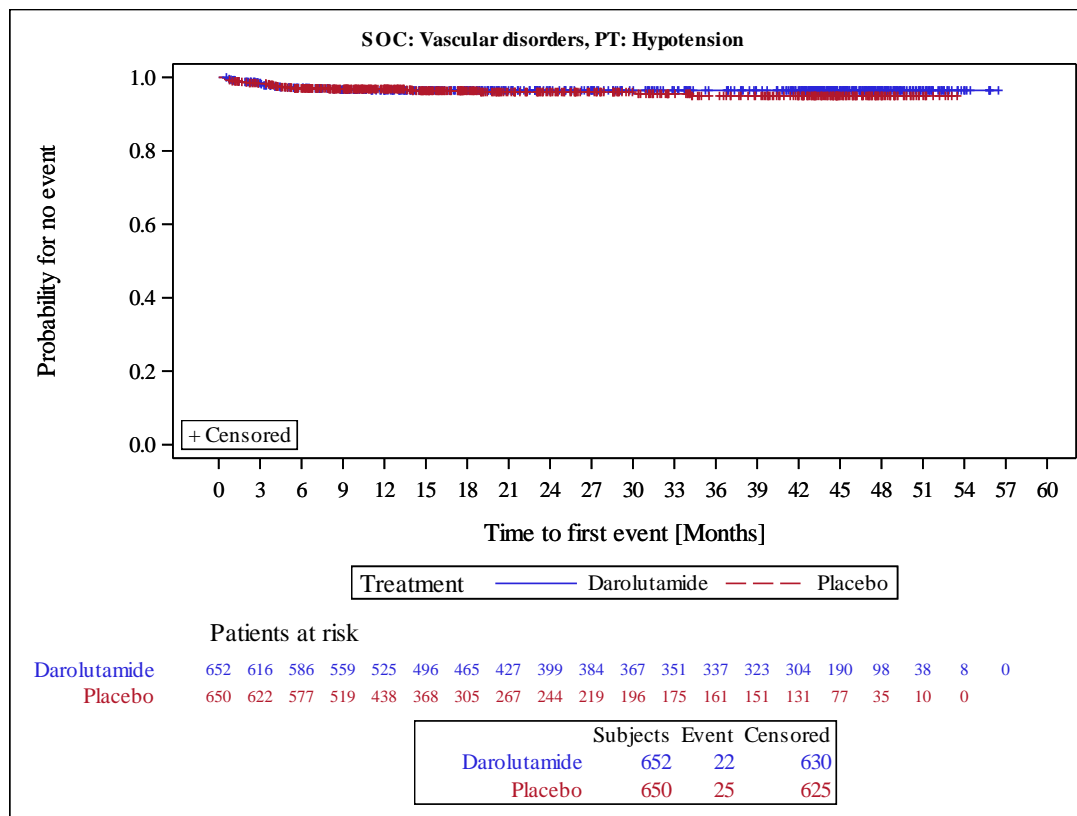


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

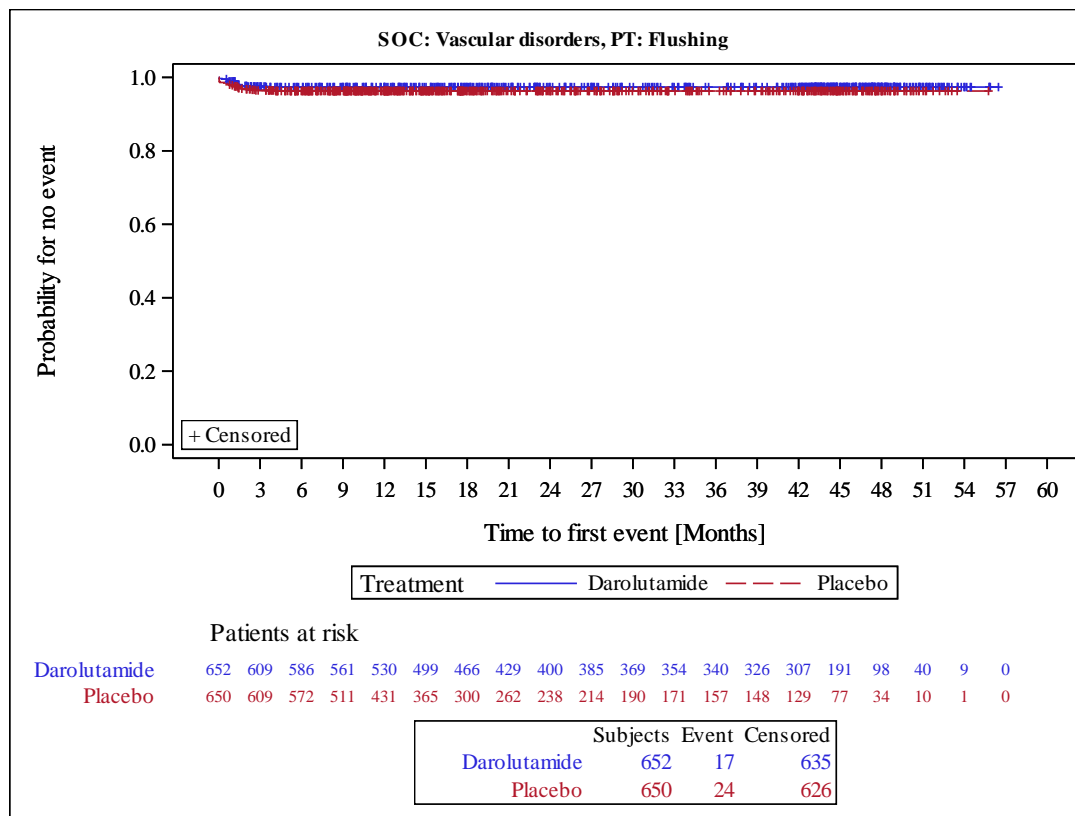


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

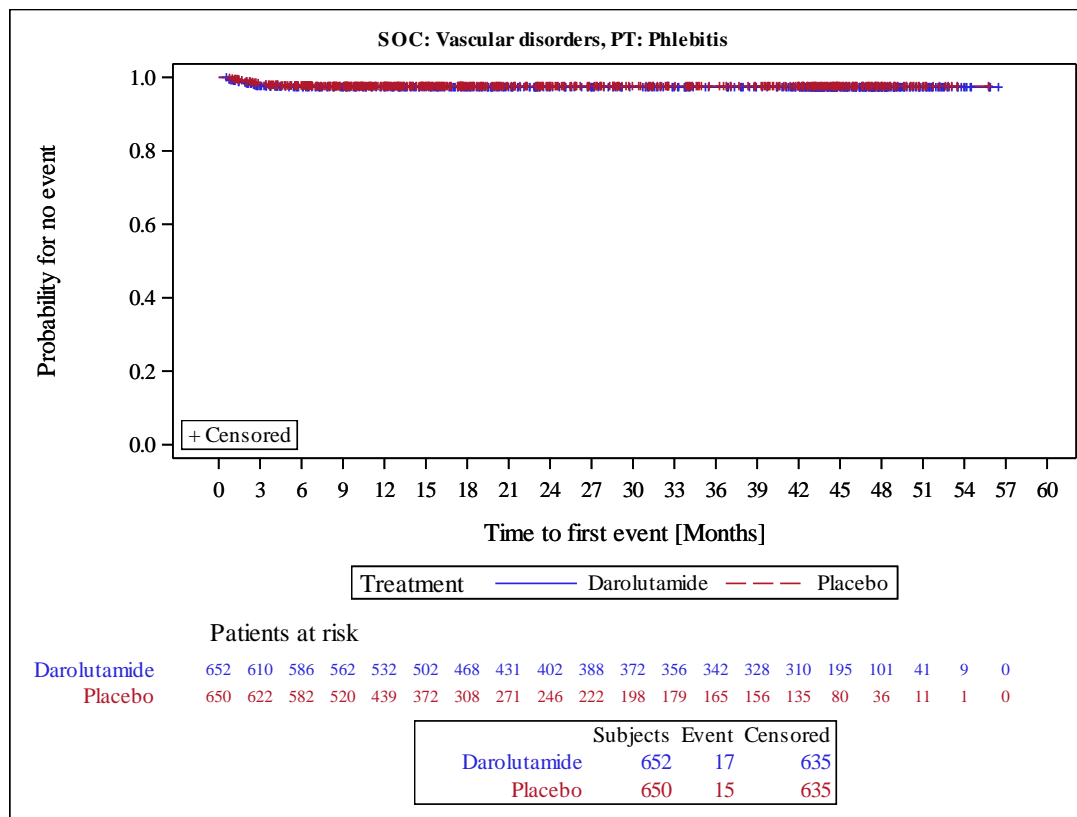


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

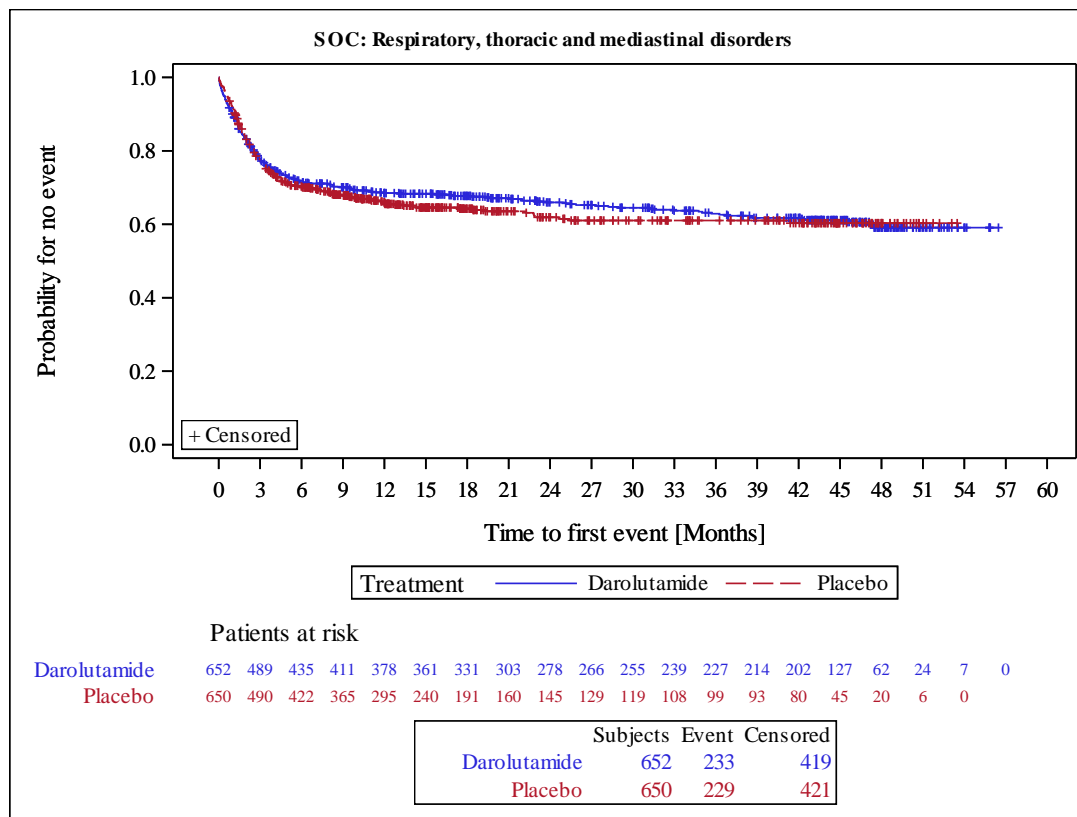


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



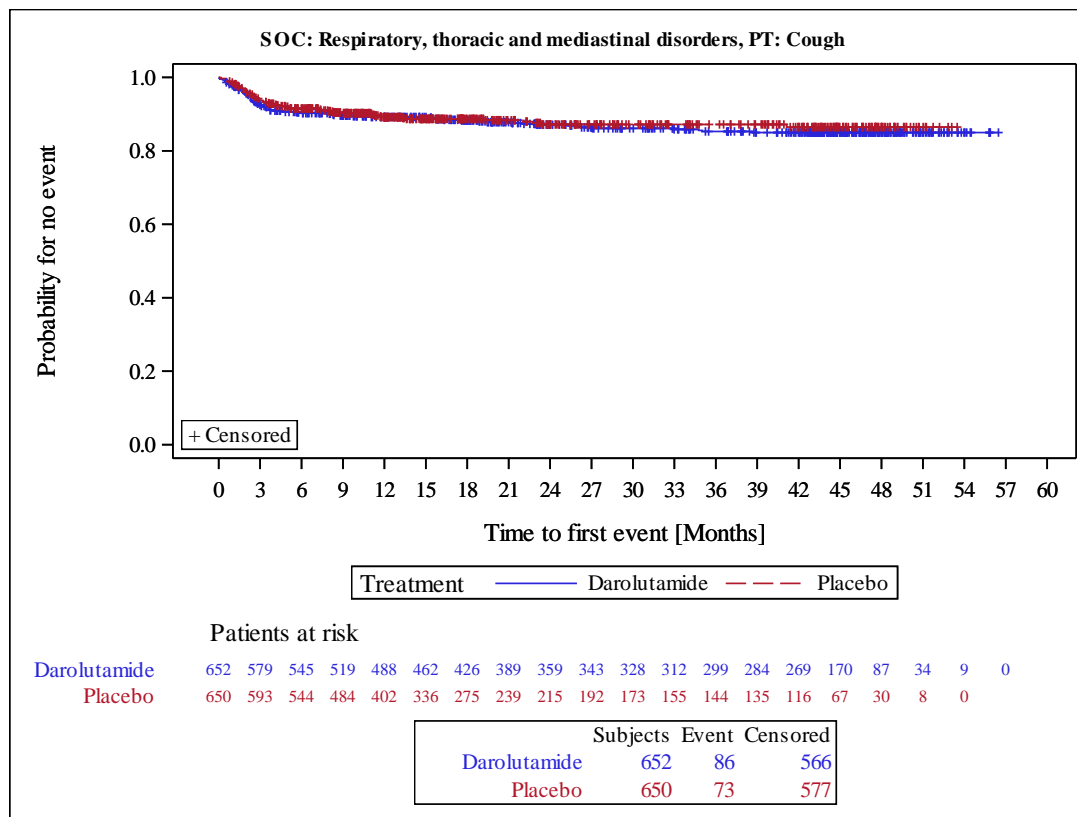
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

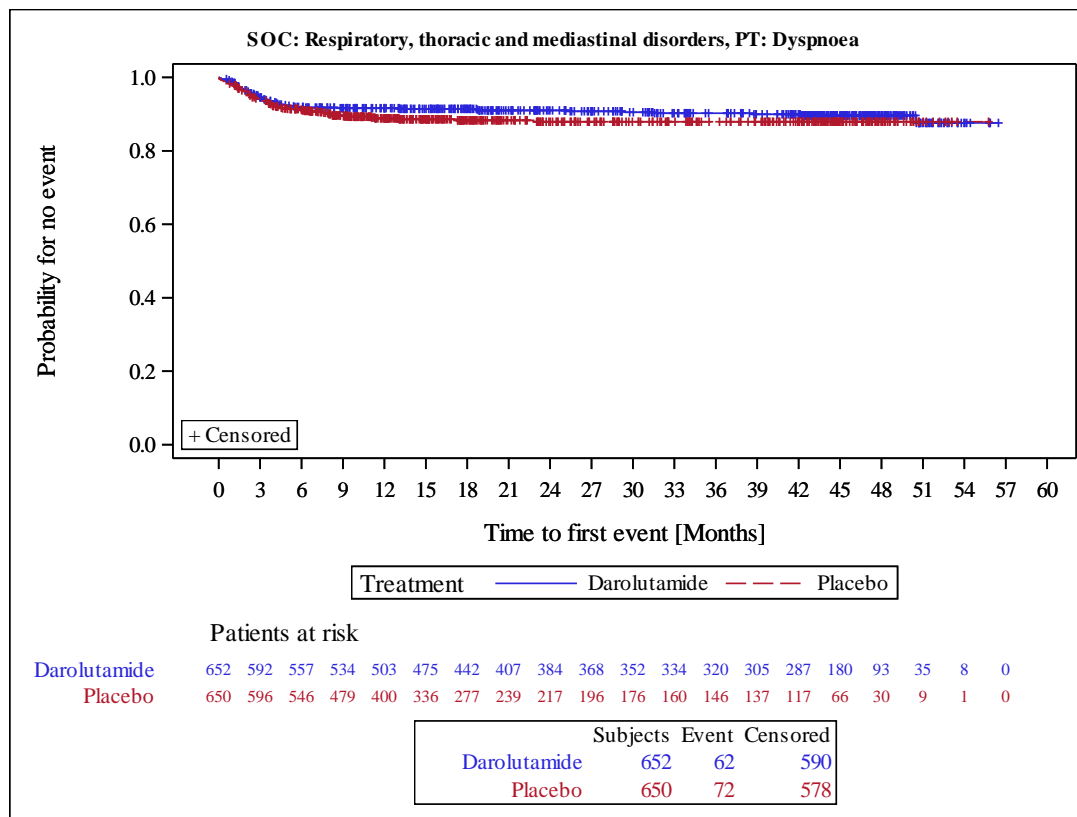


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

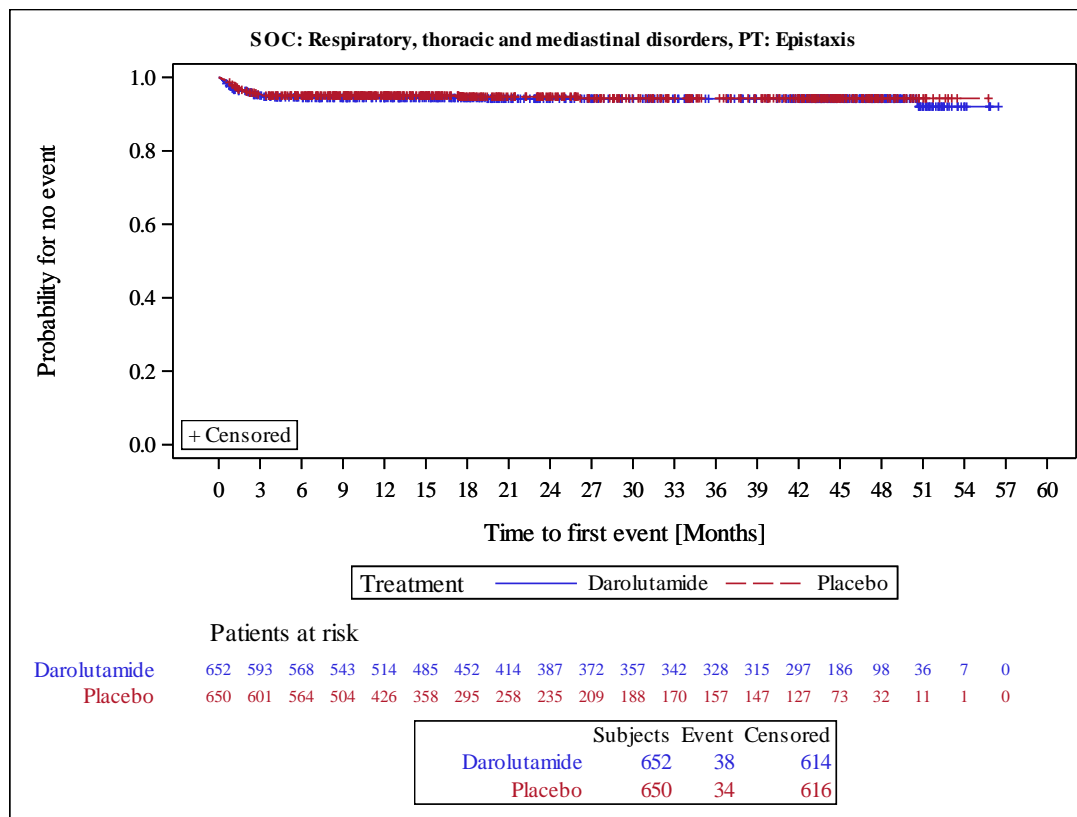


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

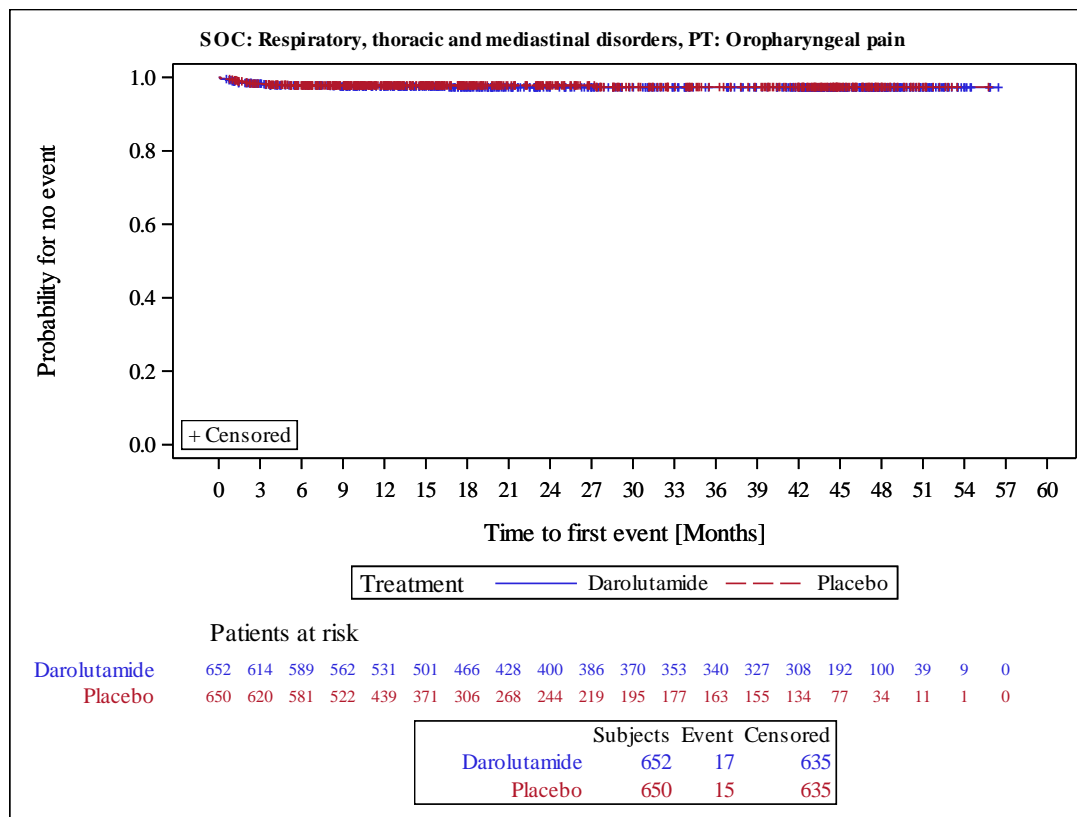


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

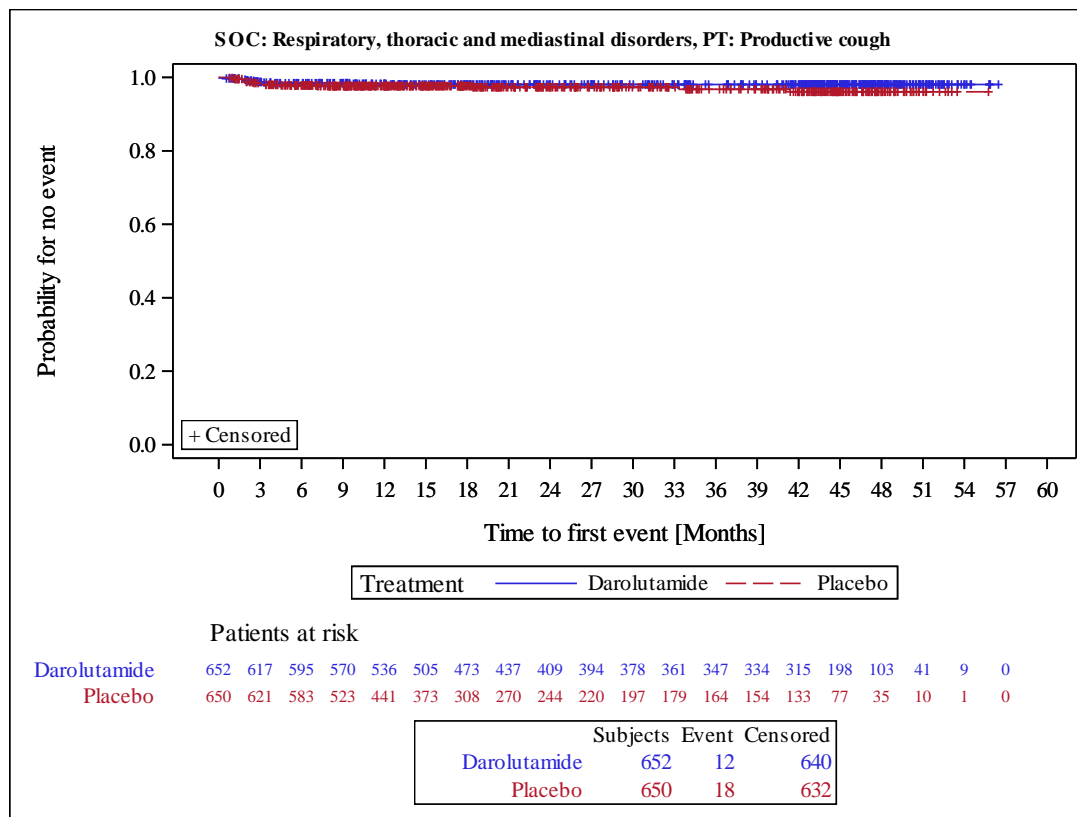


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

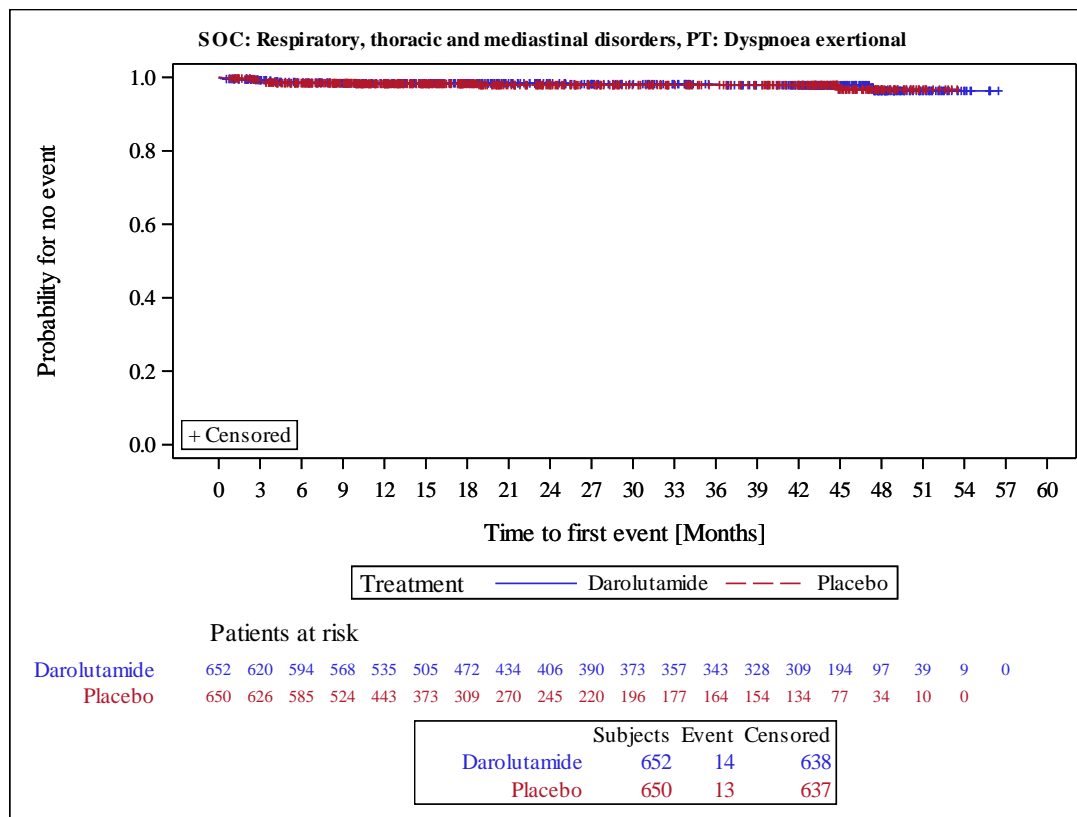


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

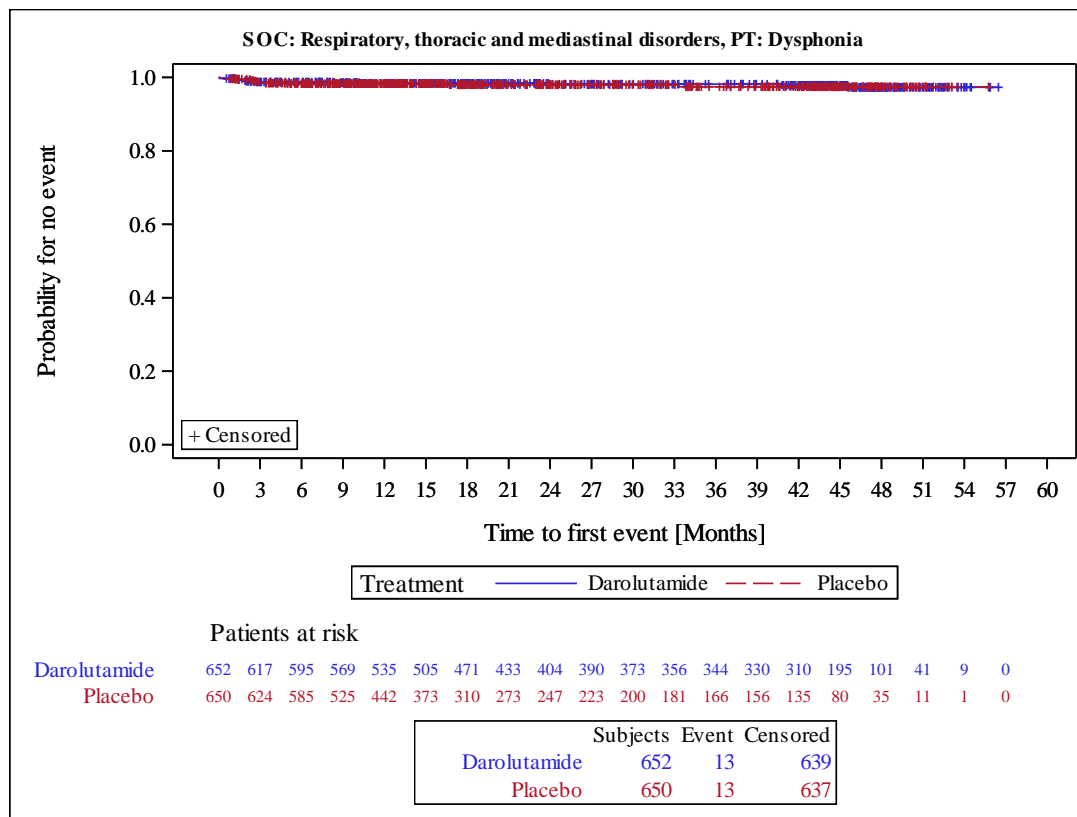


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

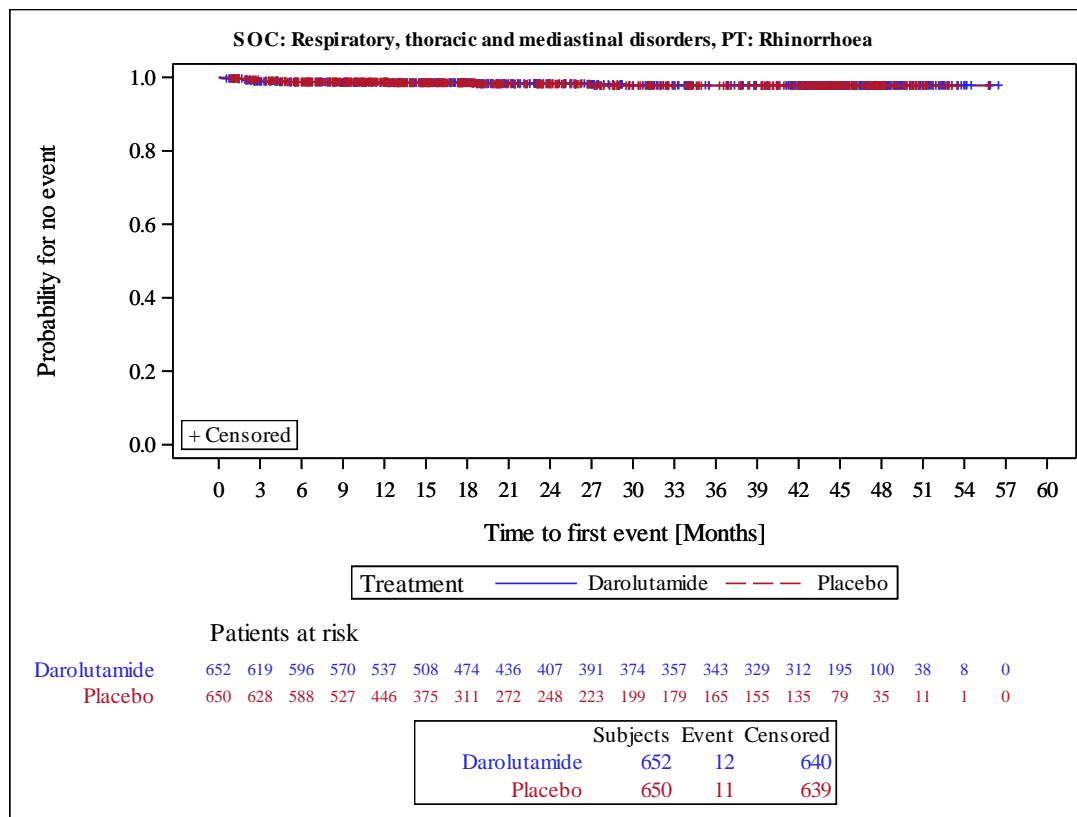


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



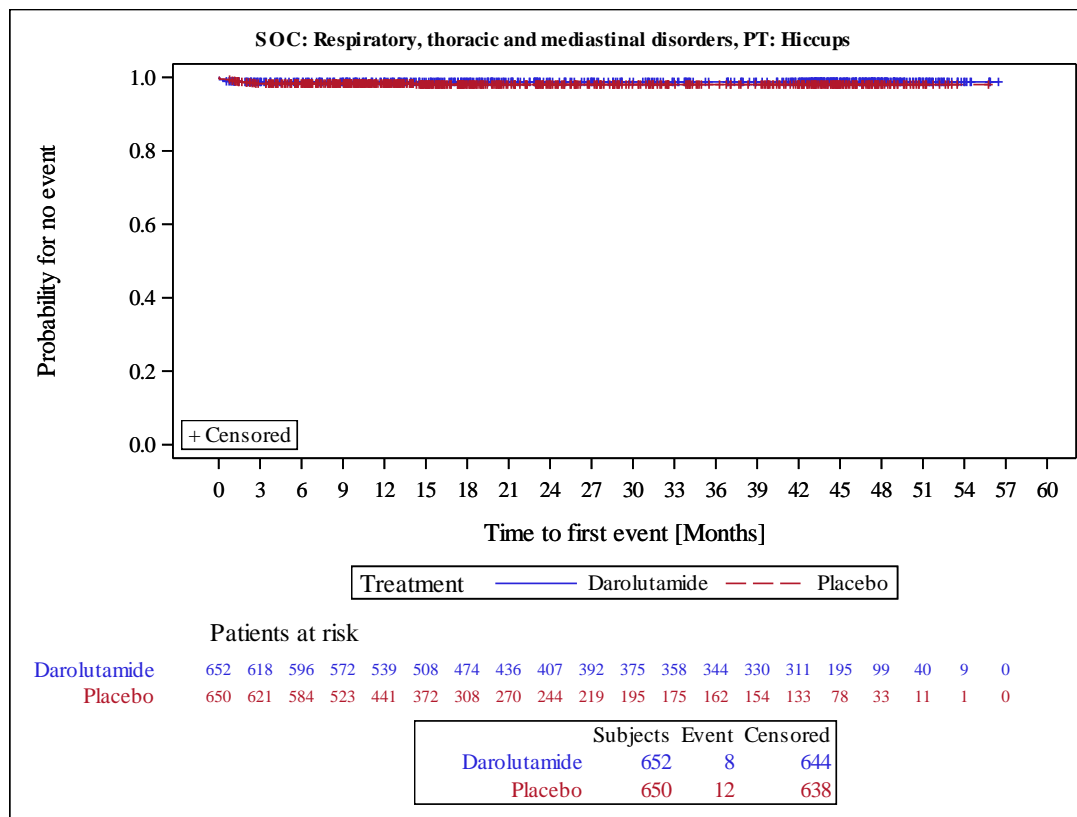
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

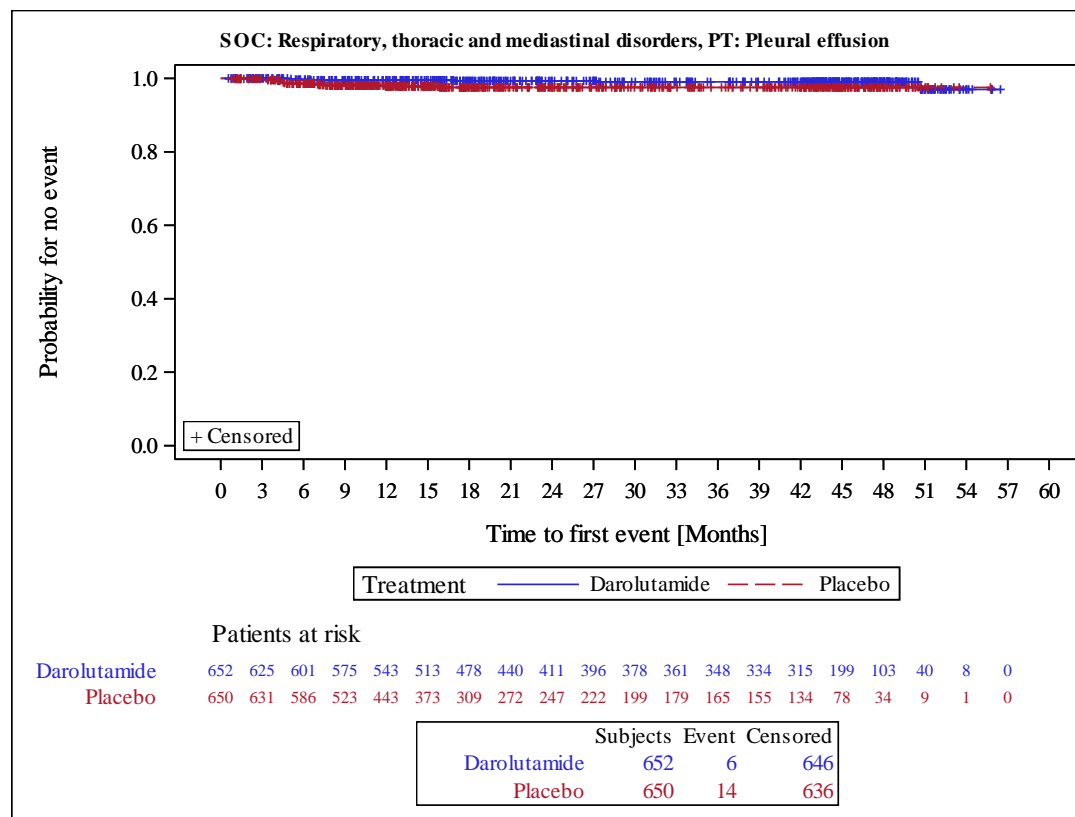


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

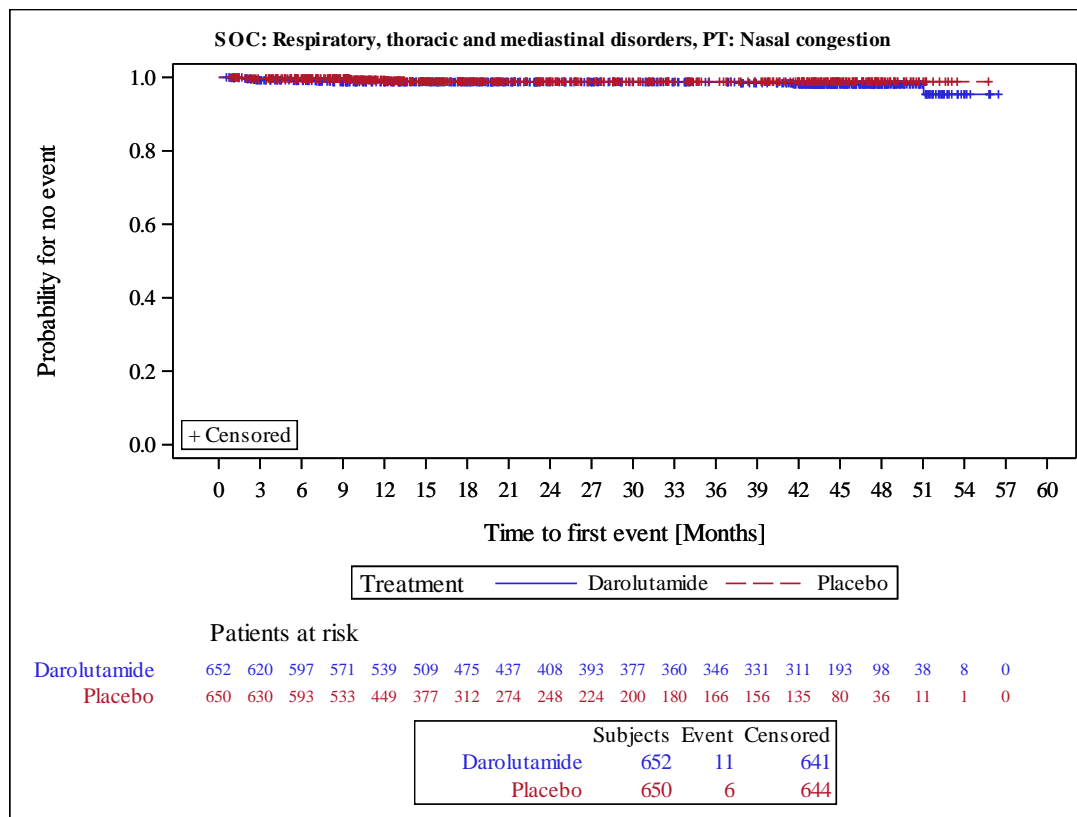


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

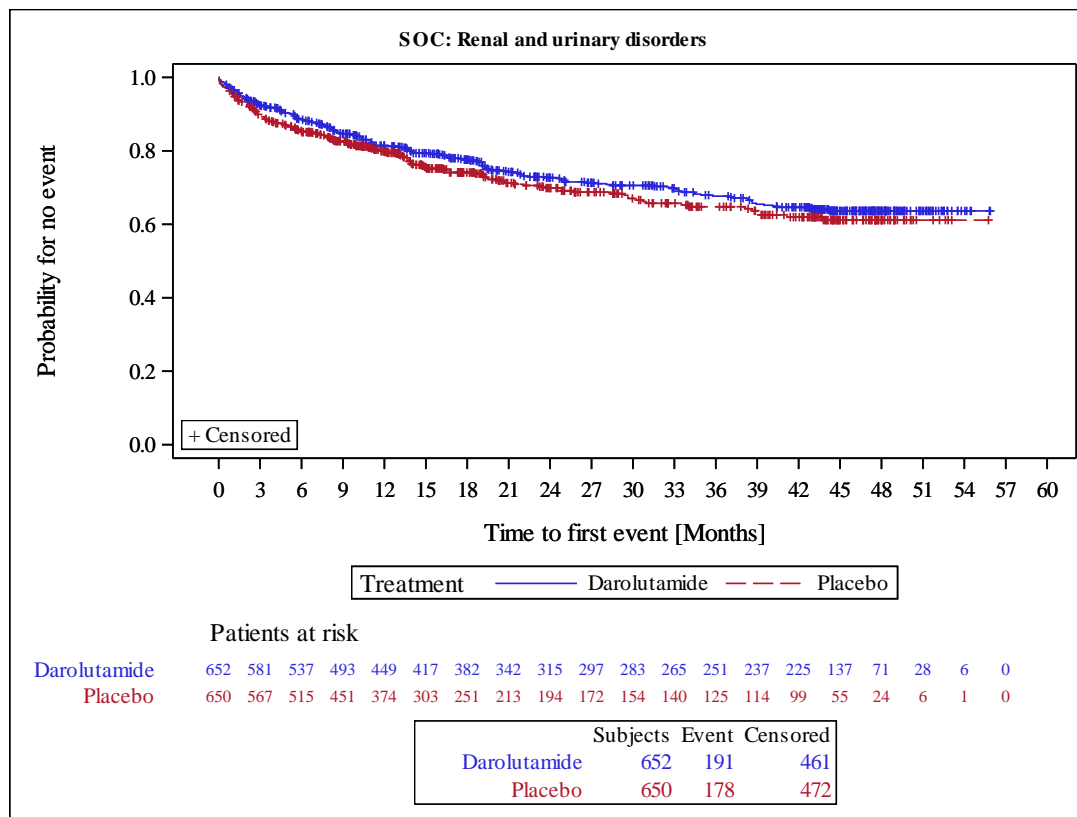
BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Figure 3.3.1.2

Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

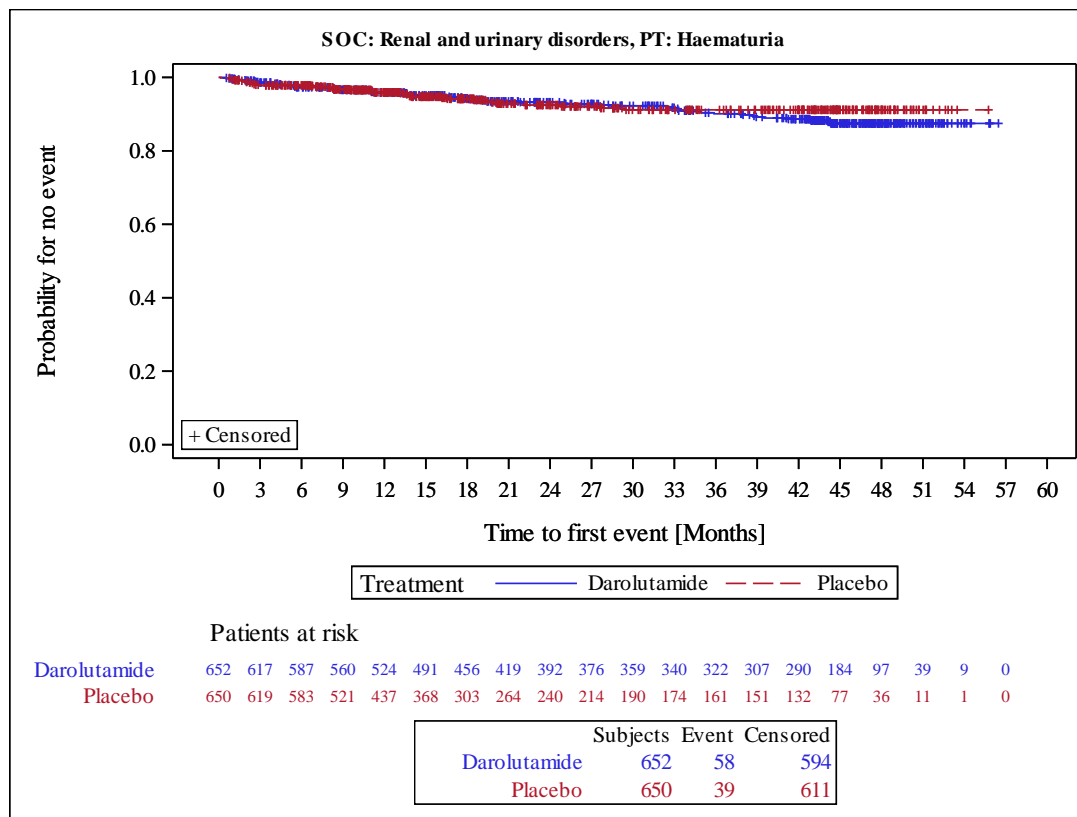


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

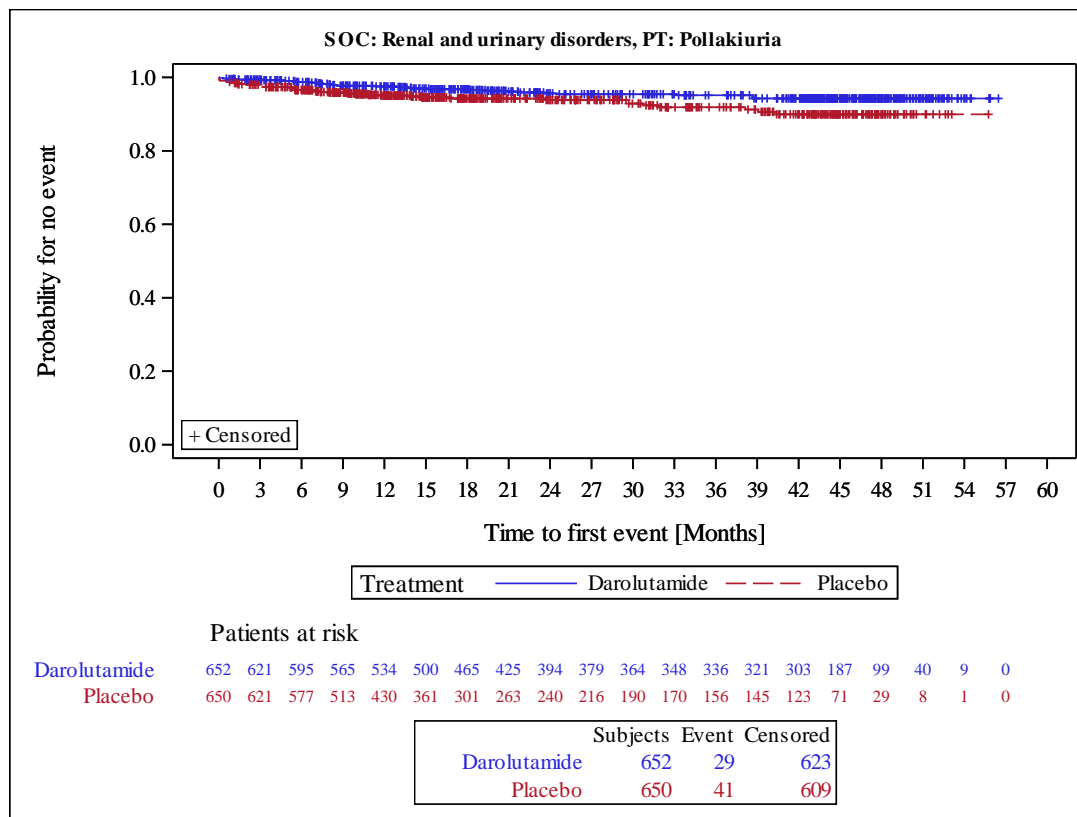


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

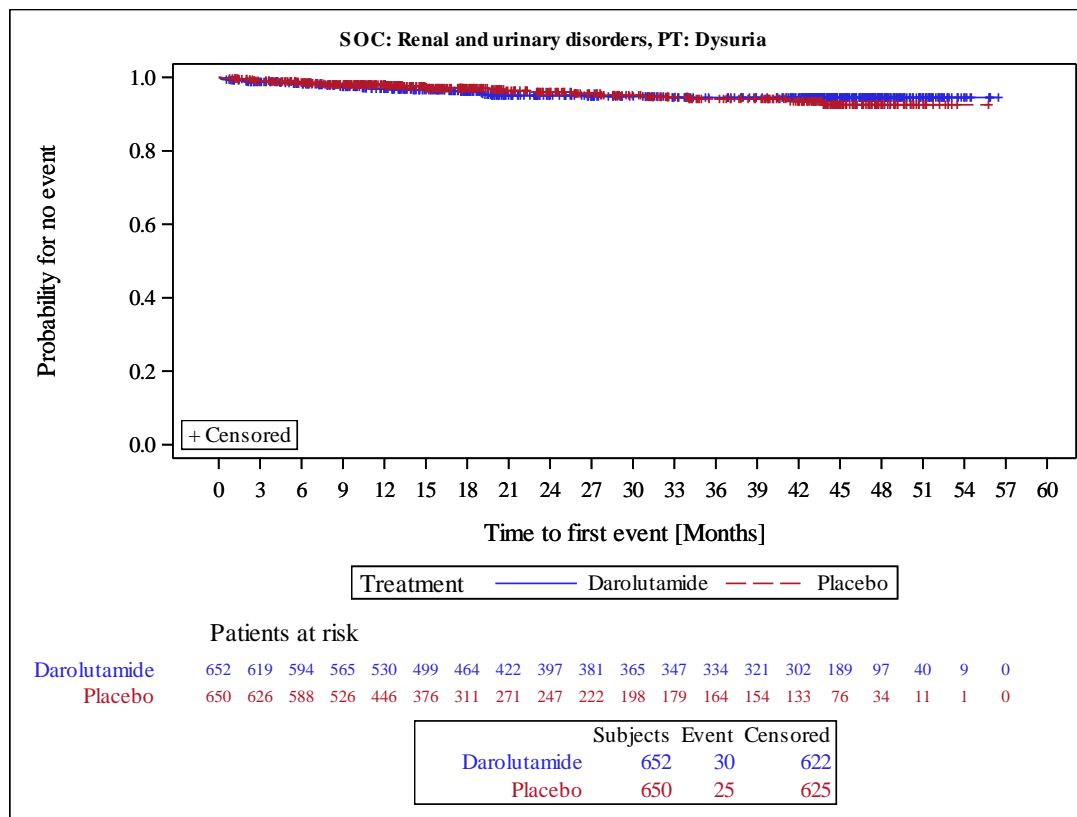


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

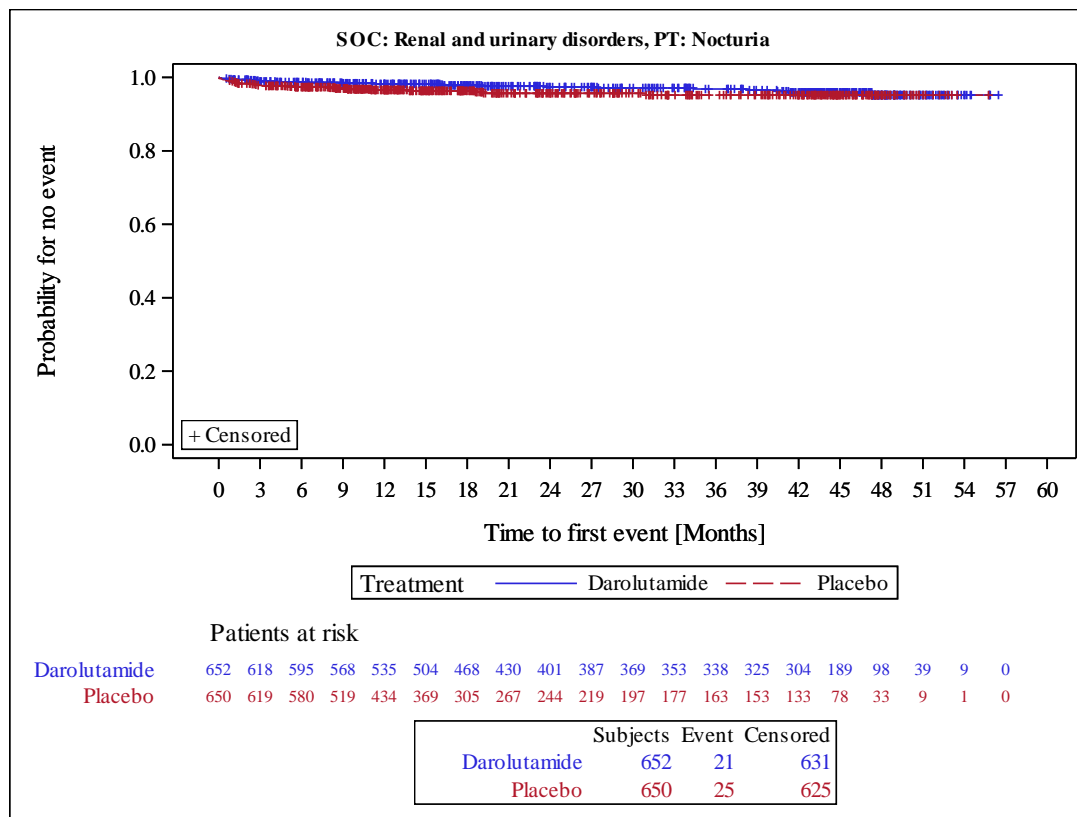


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



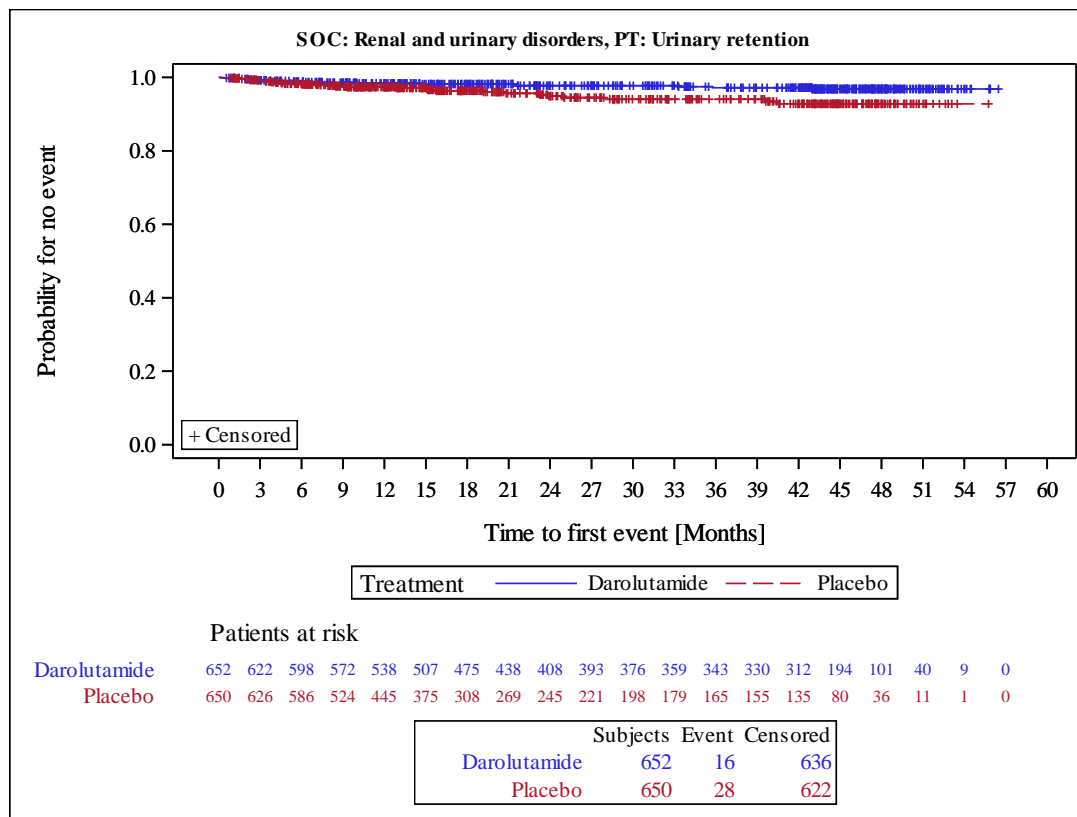
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

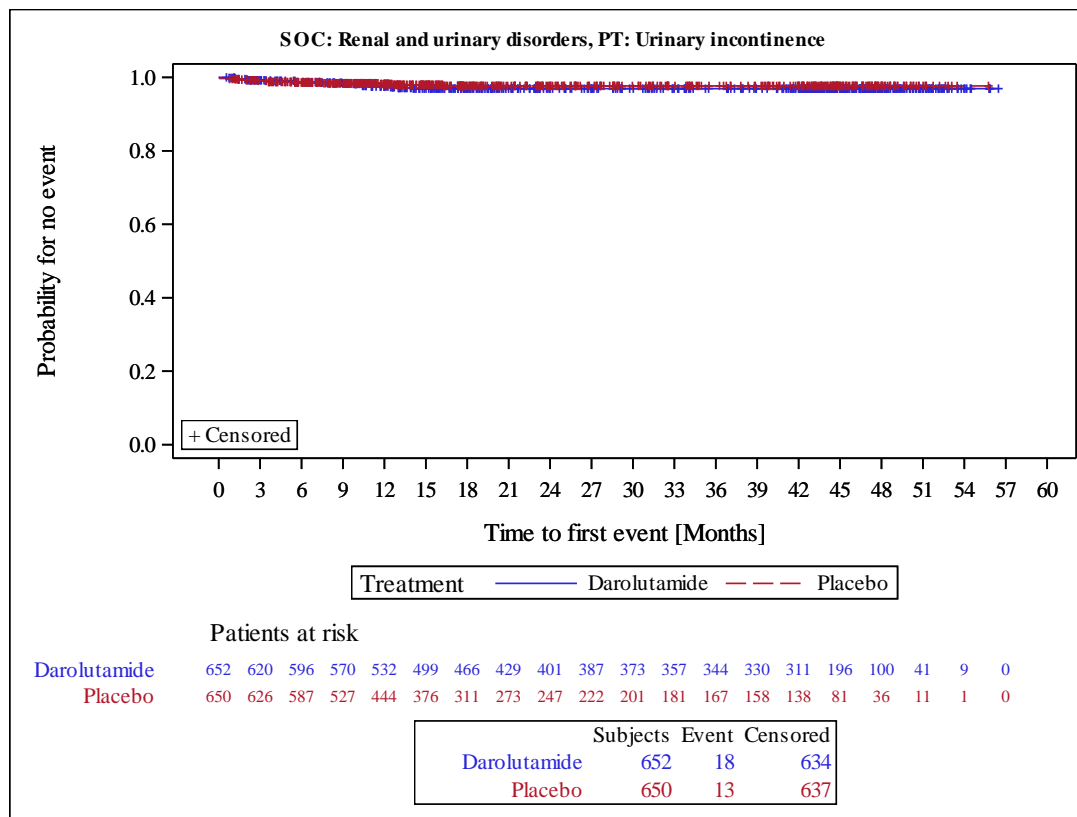


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

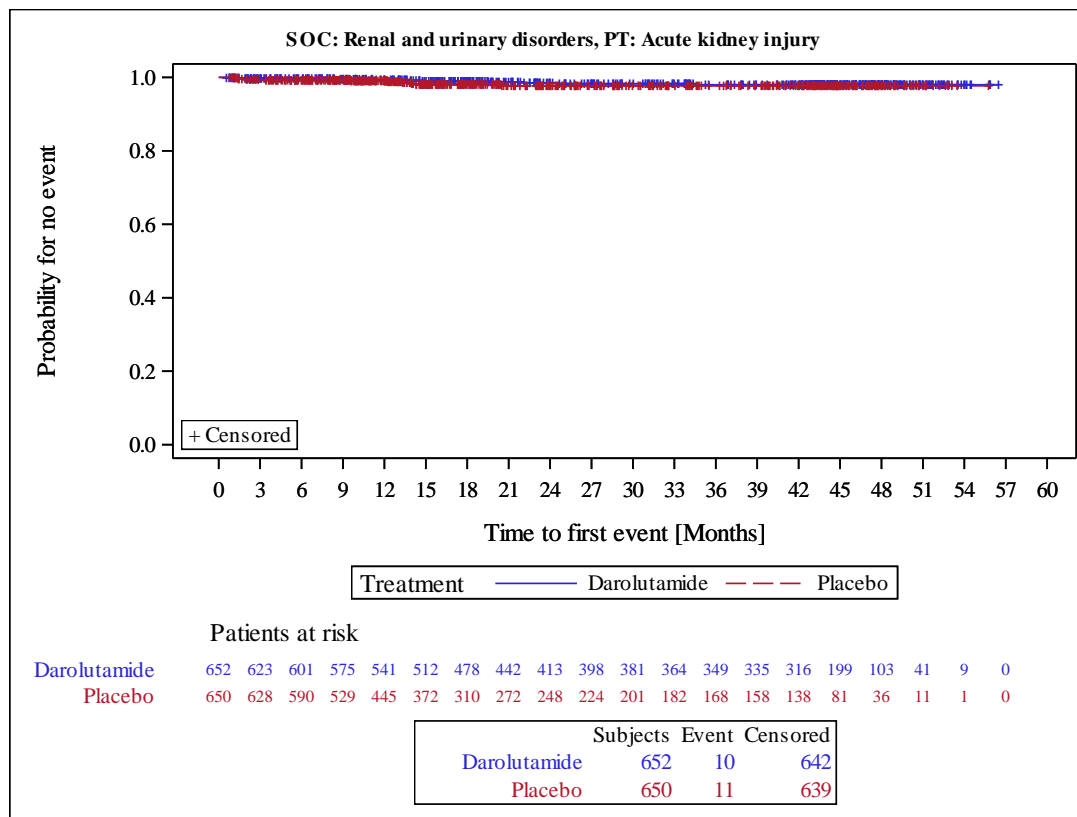


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

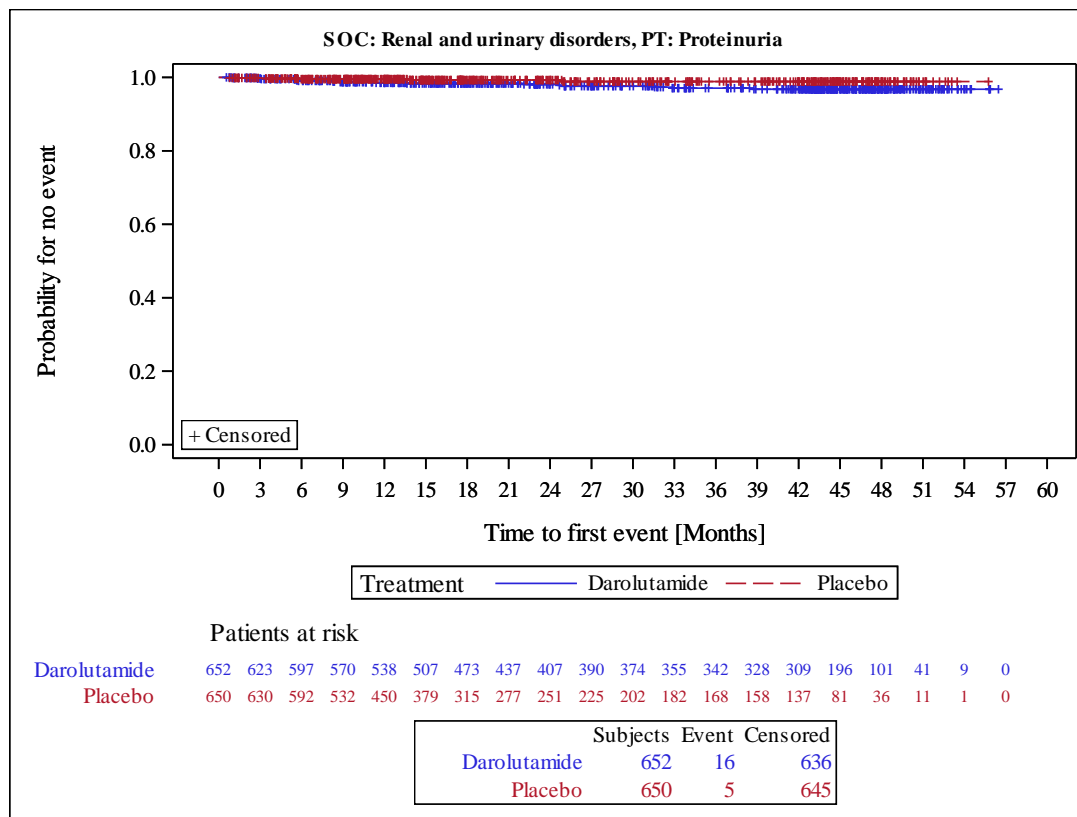


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

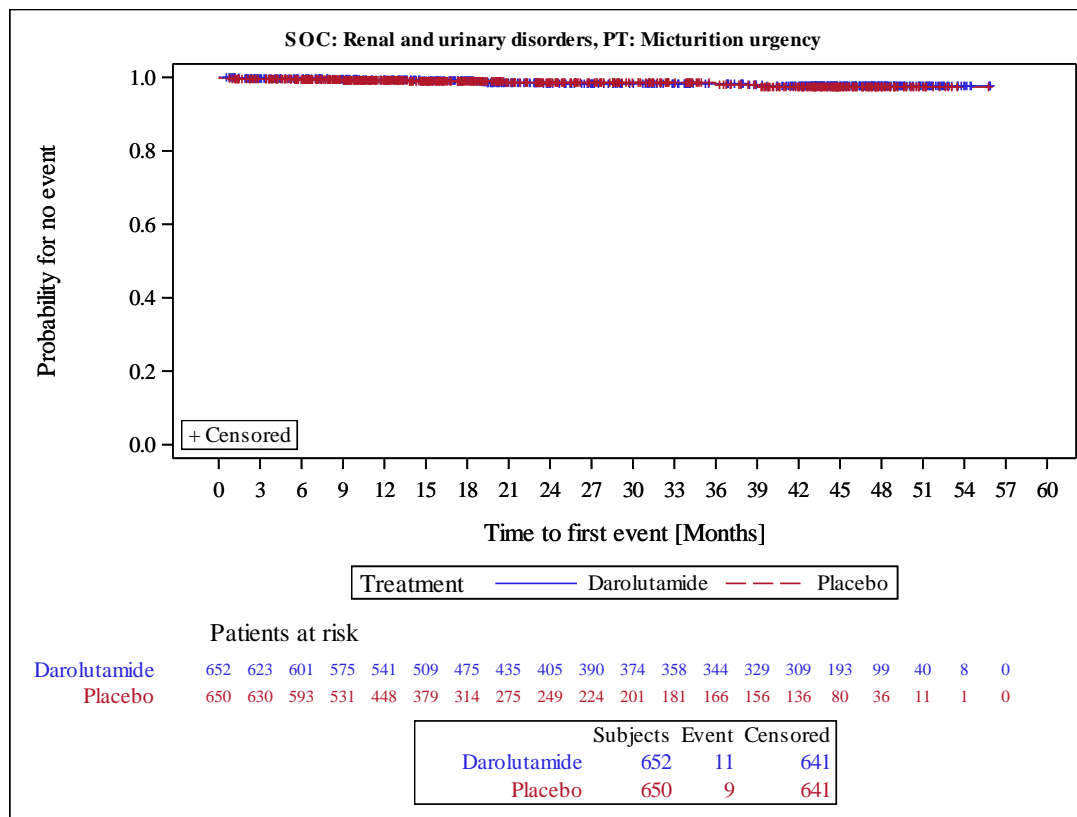


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

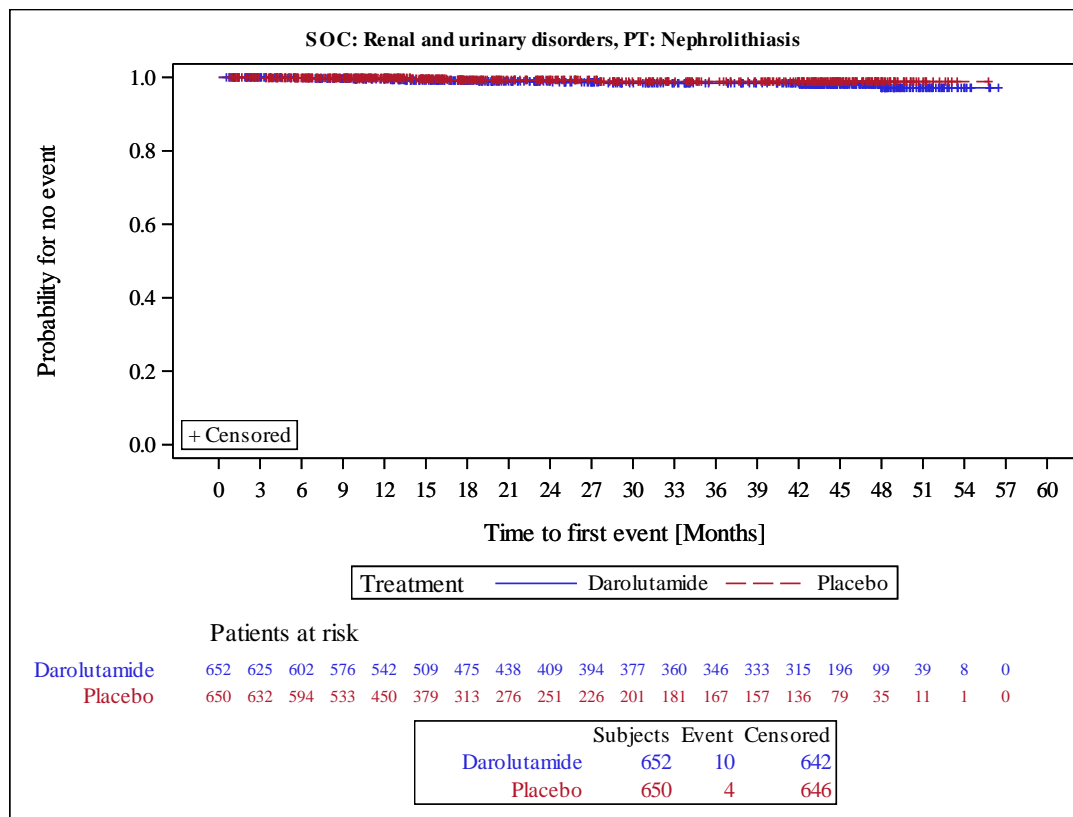


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

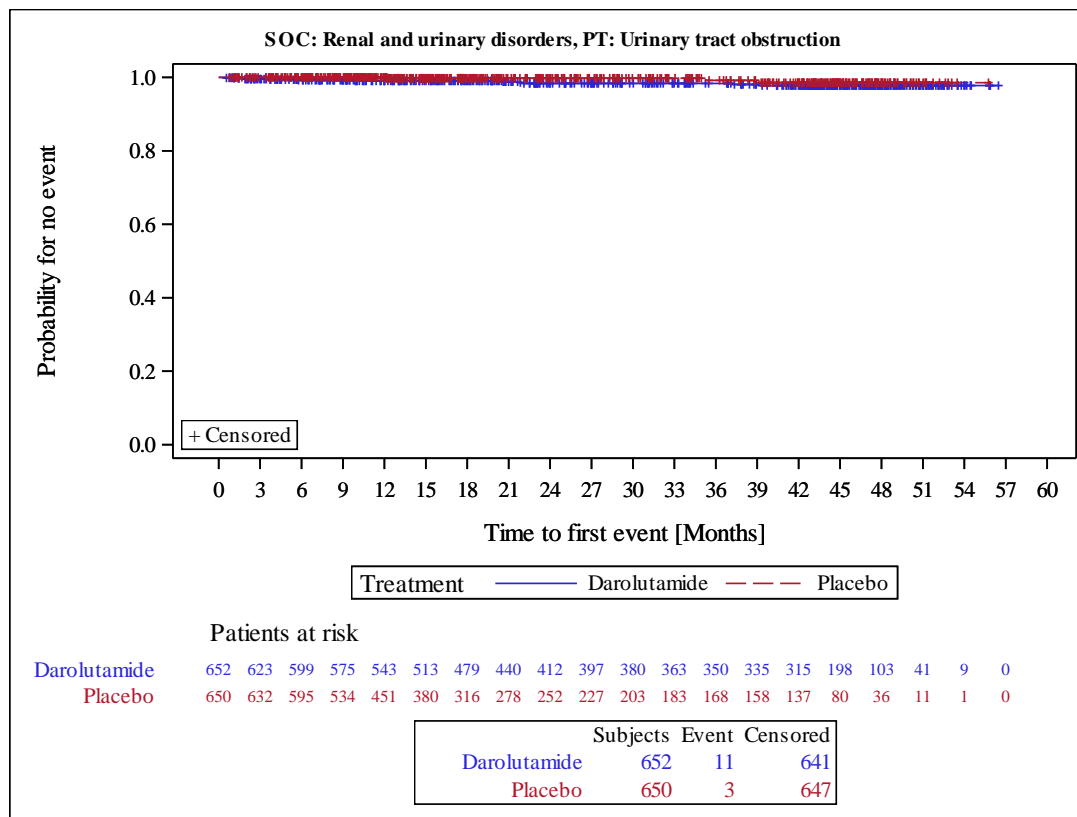


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

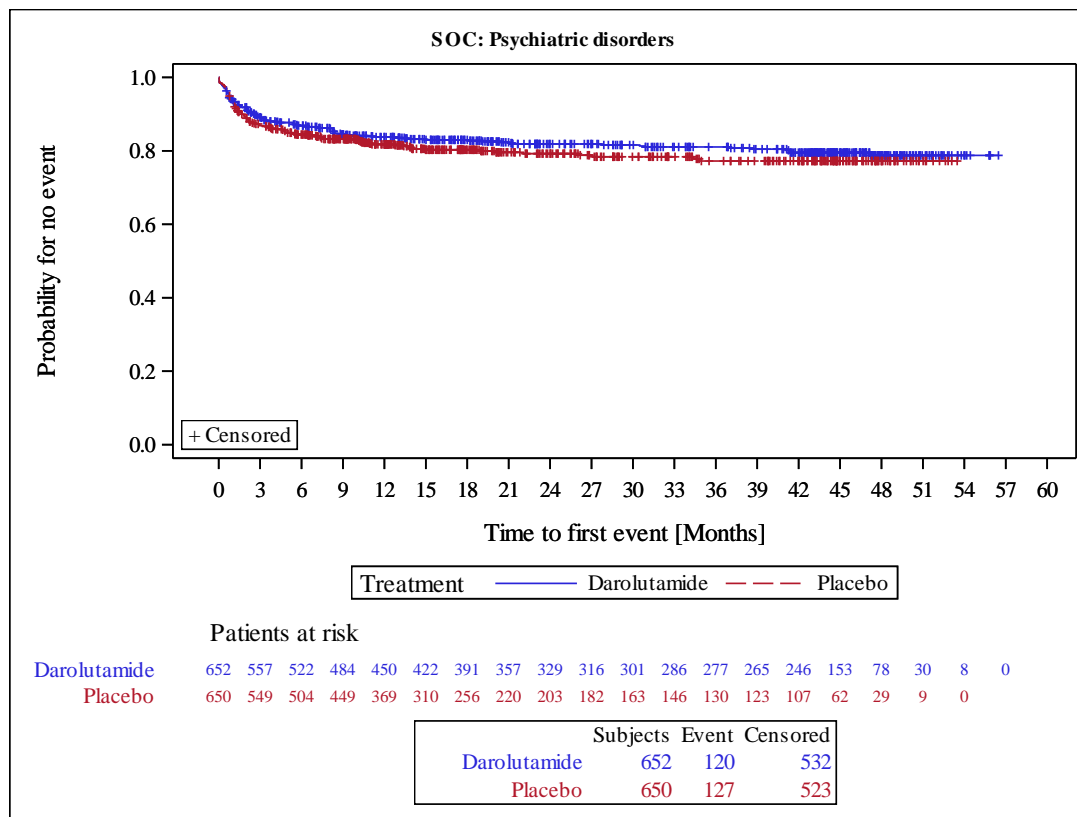


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



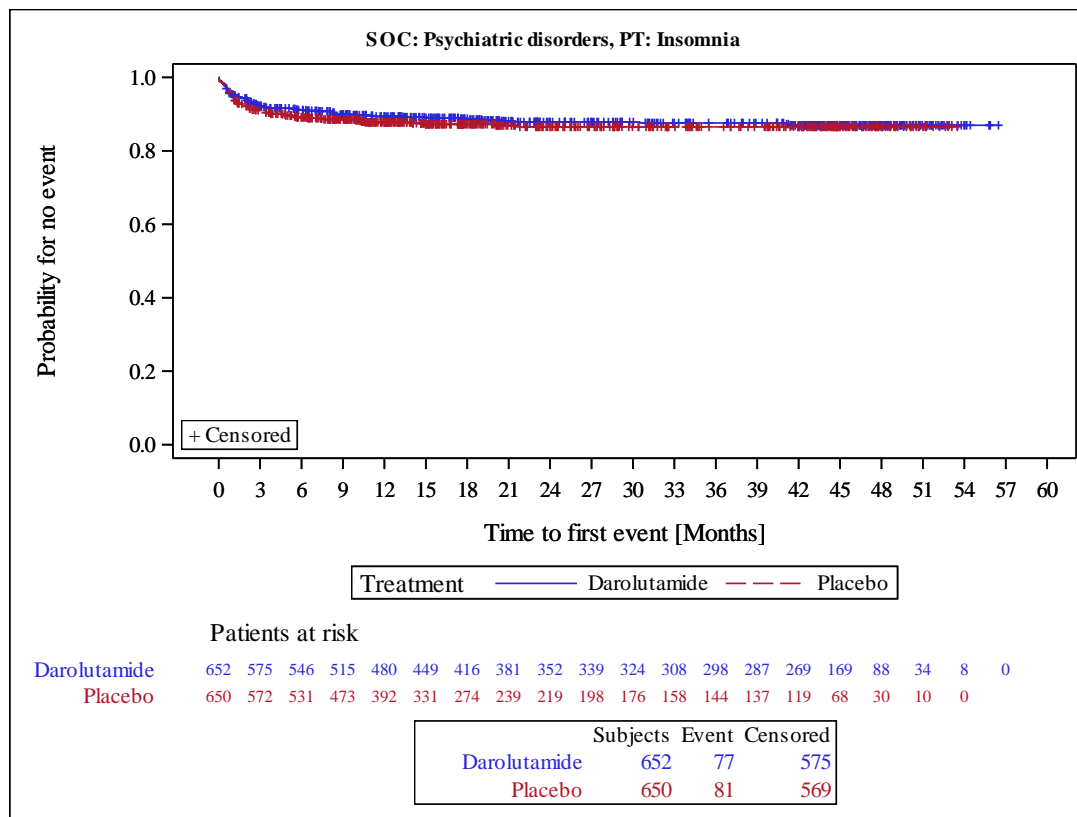
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

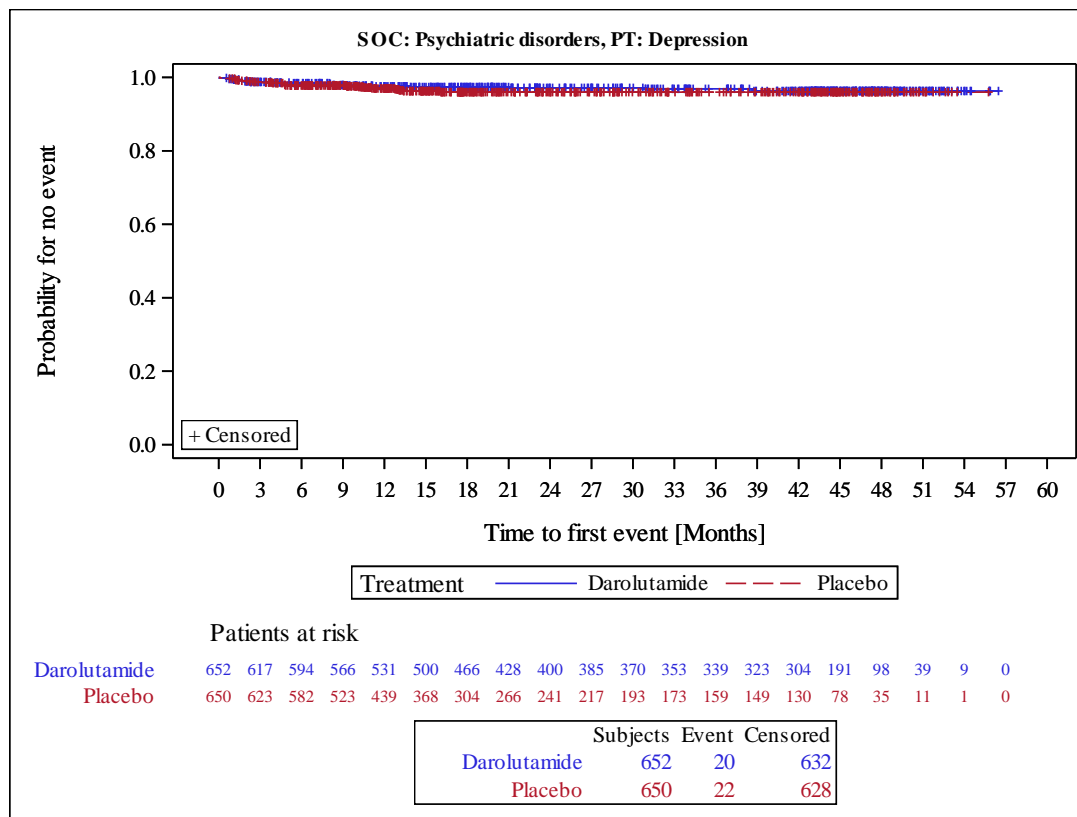


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

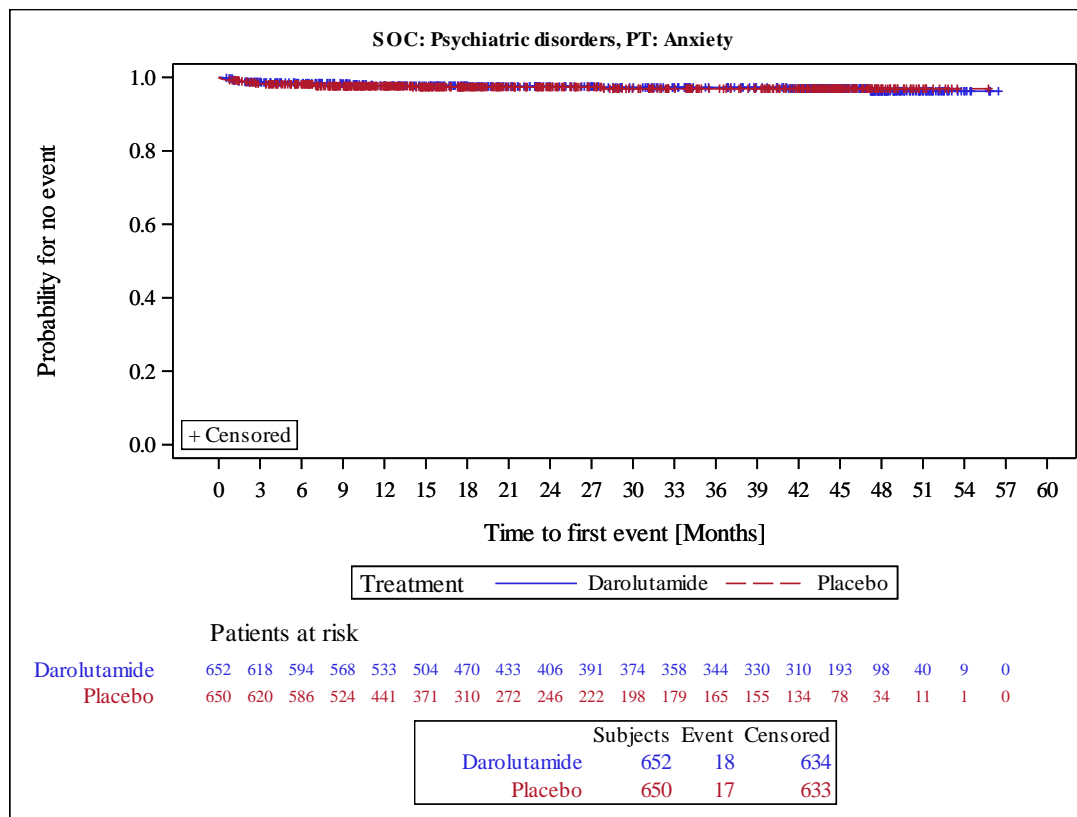


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

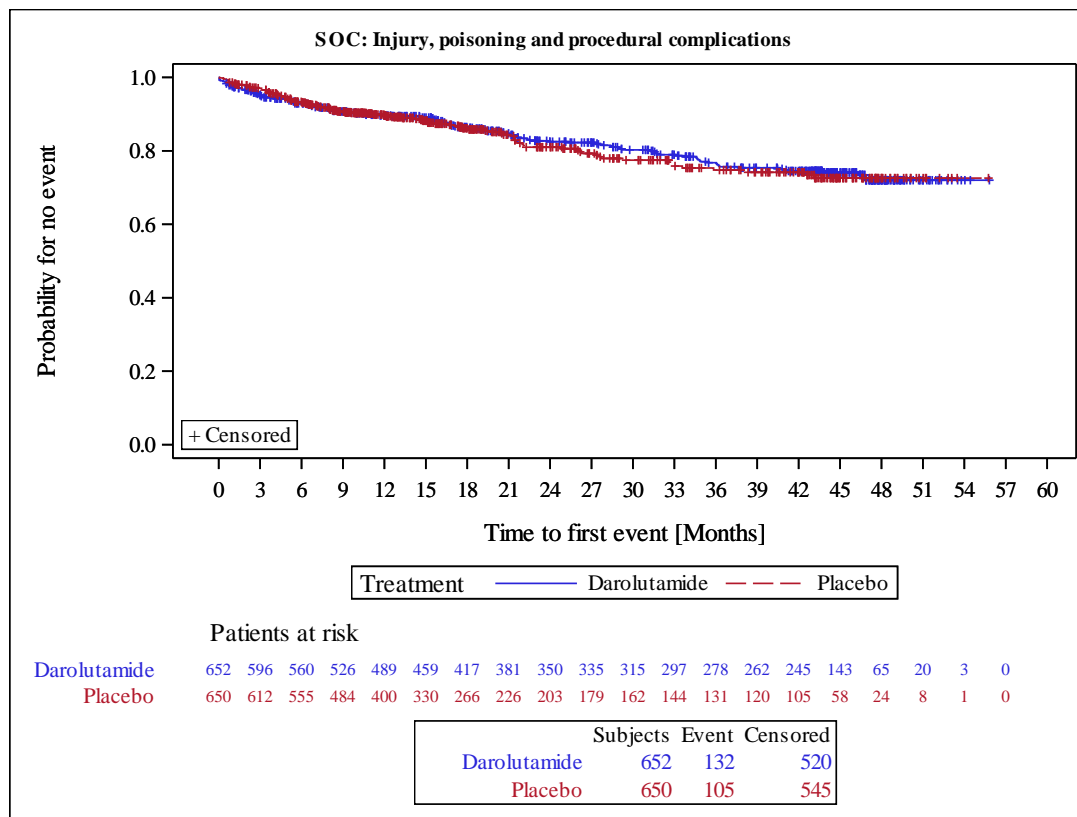


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

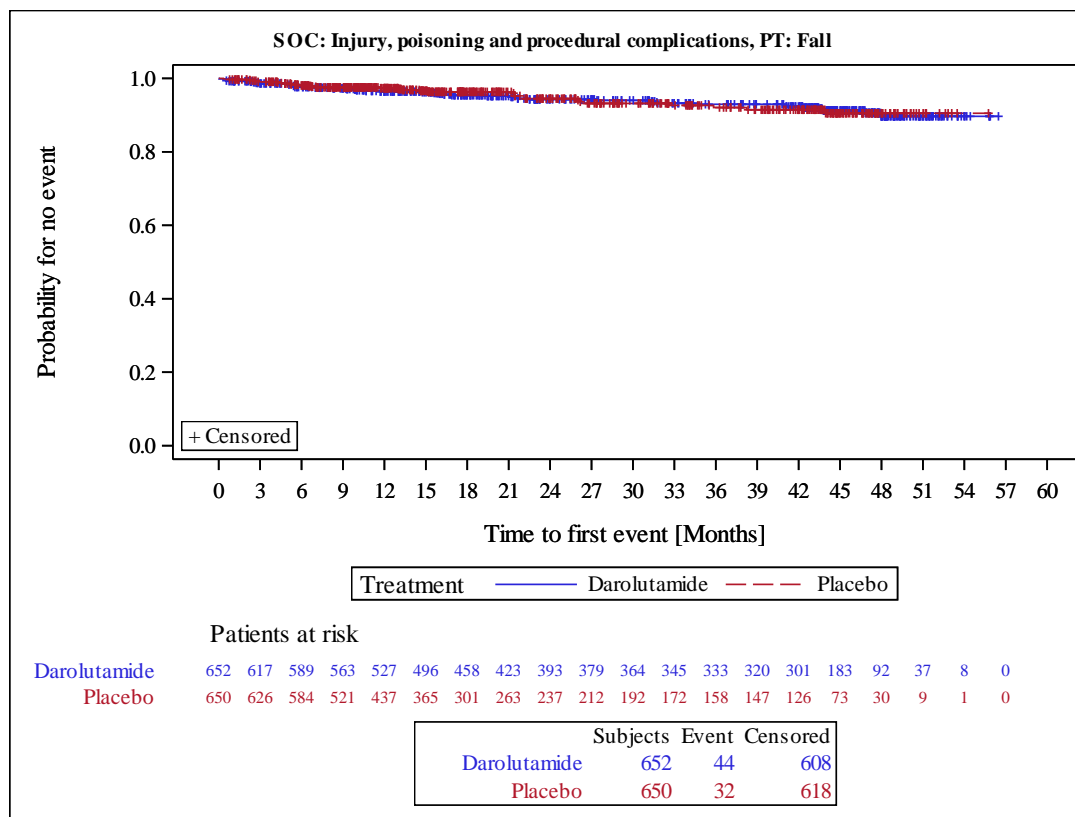


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

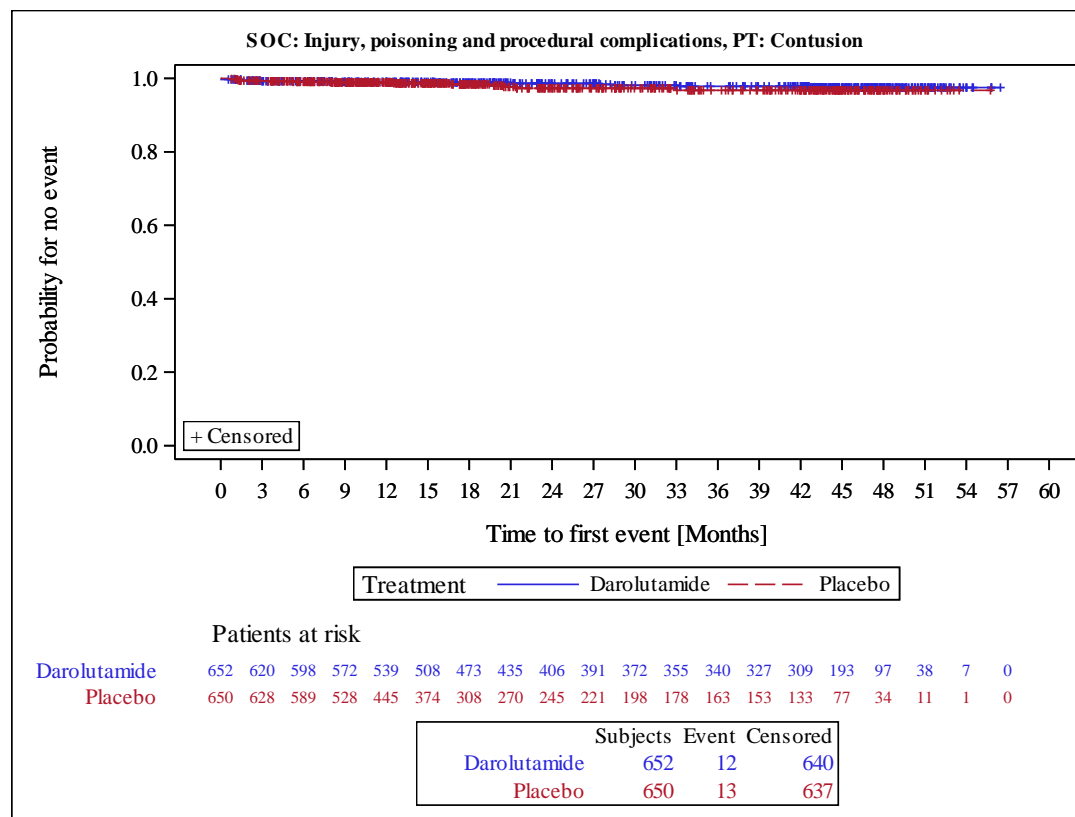


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

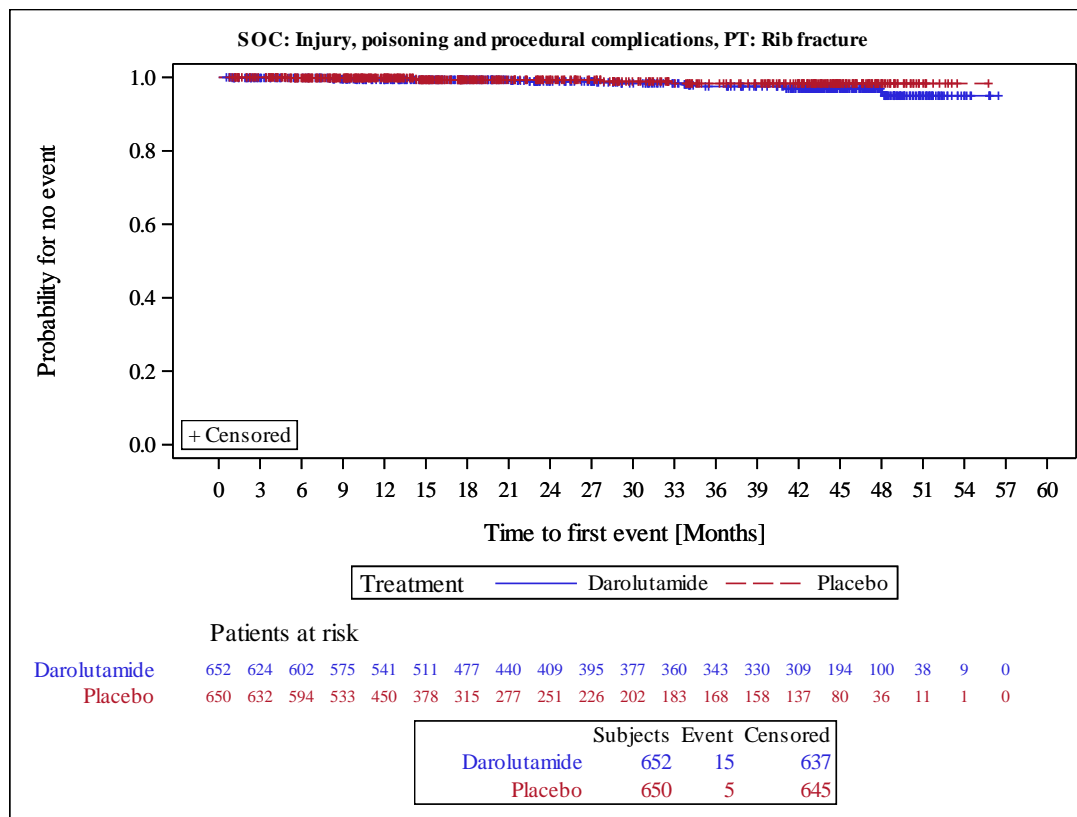


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

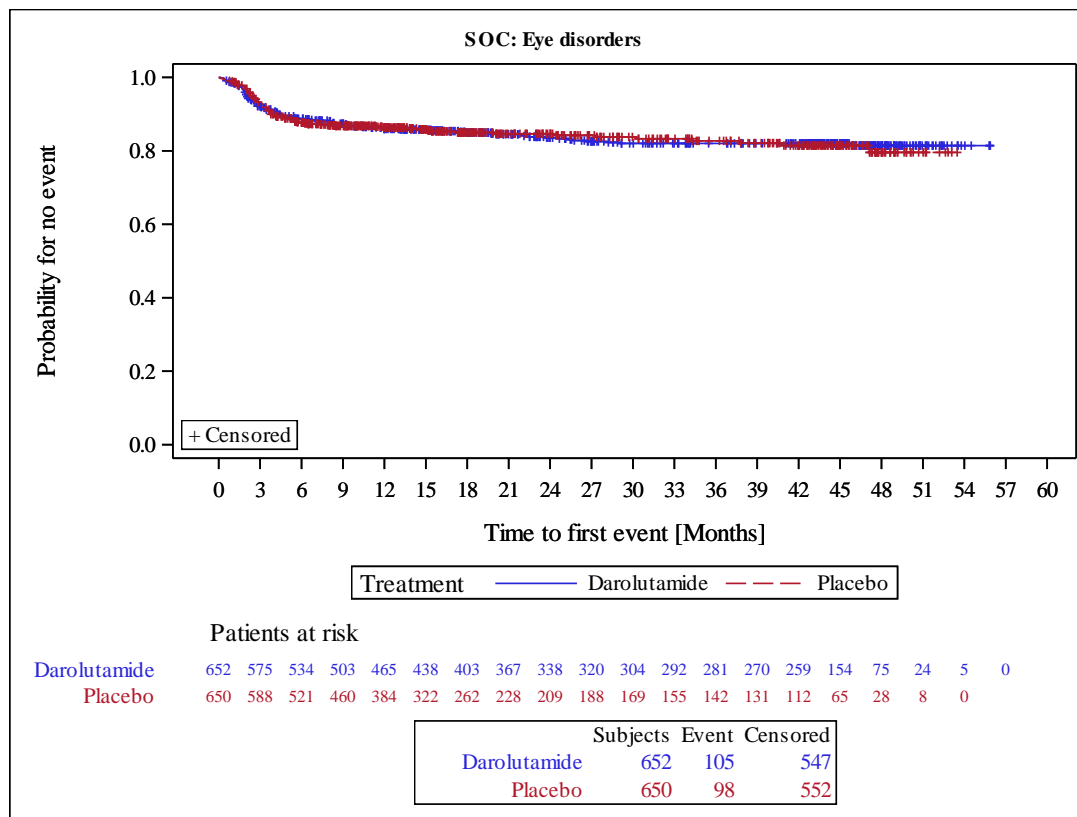


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



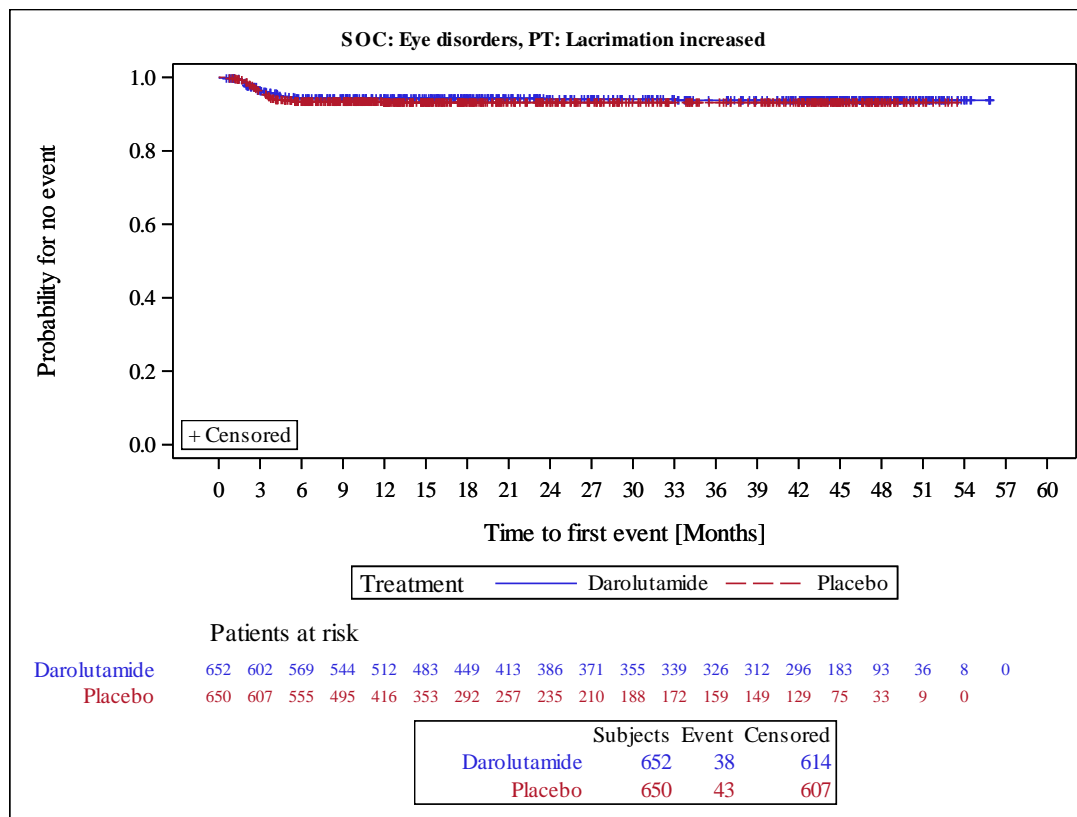
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

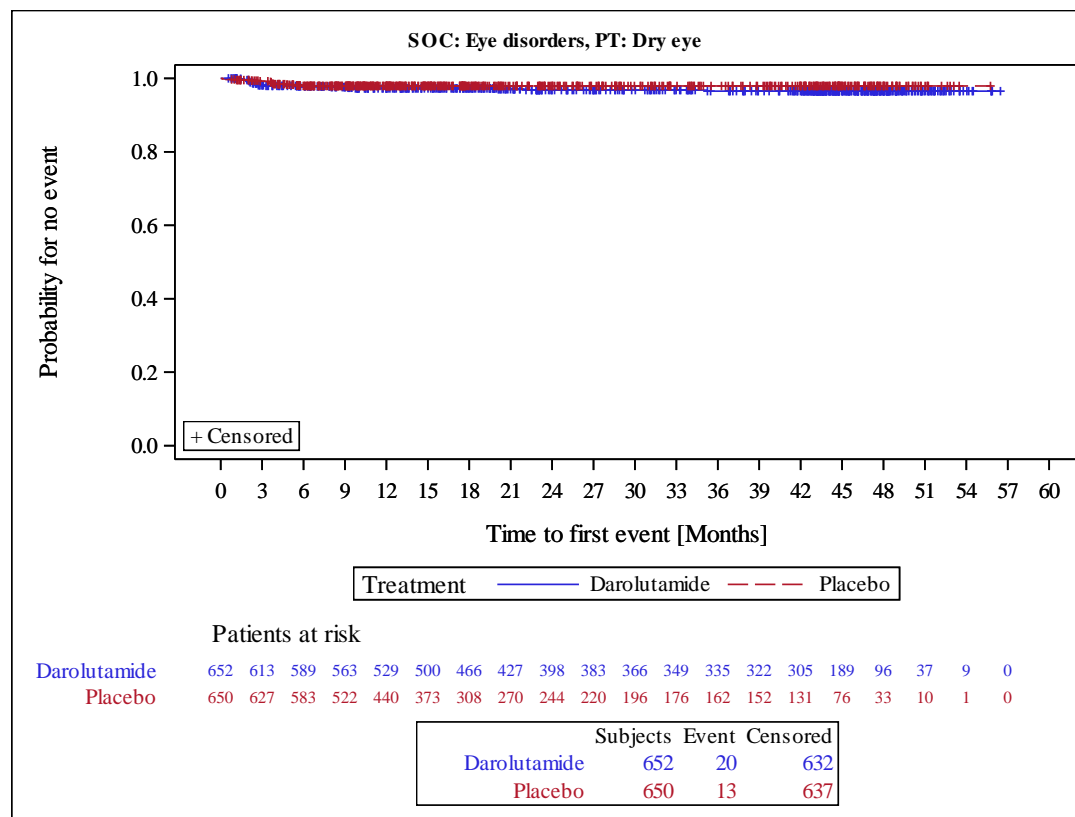


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

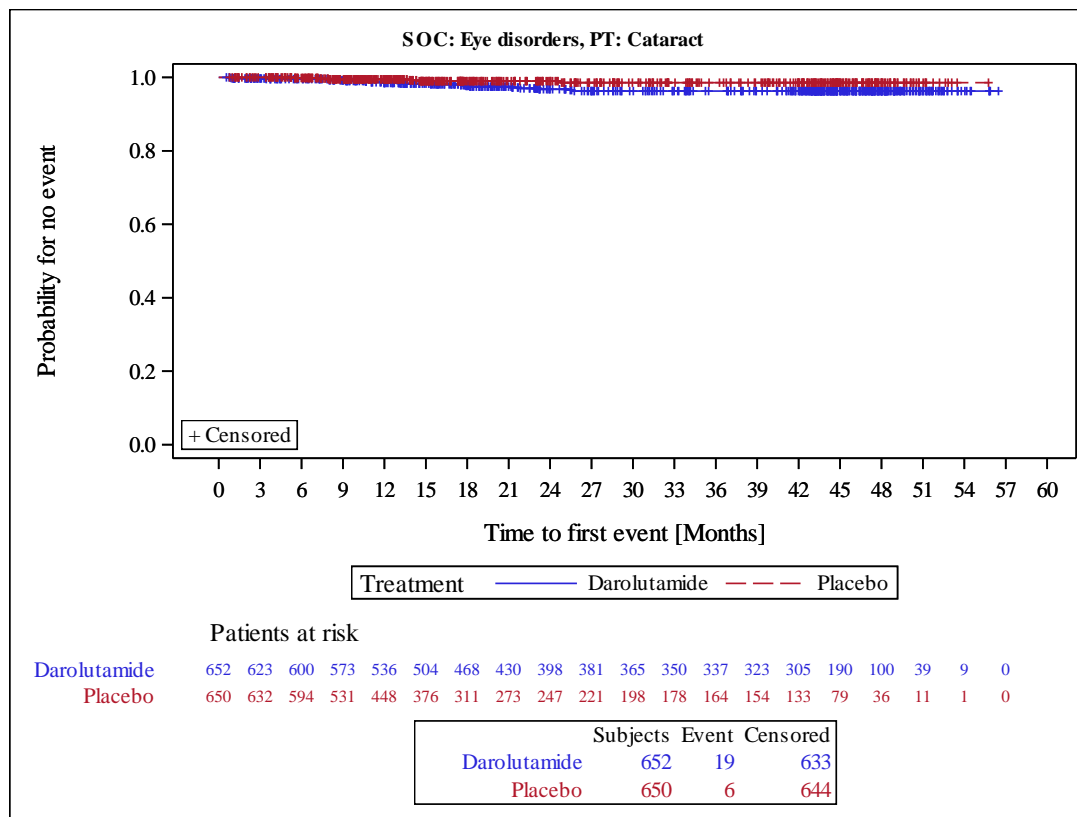


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

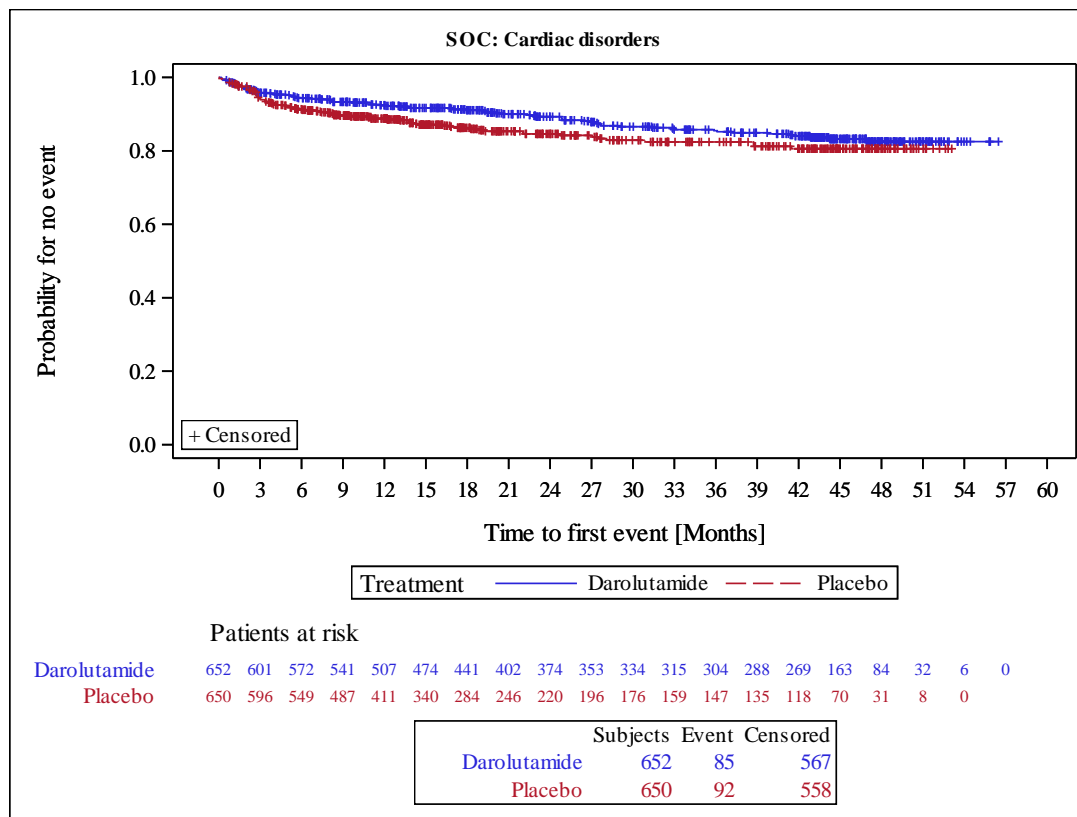


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

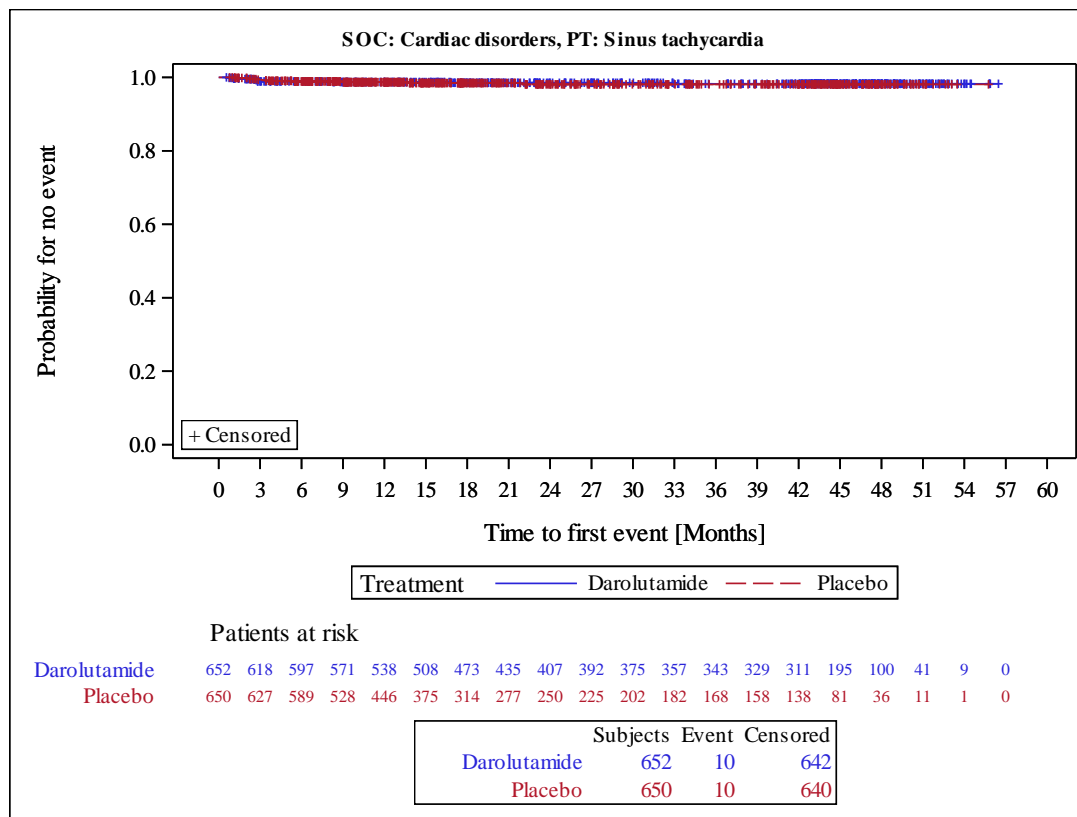


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

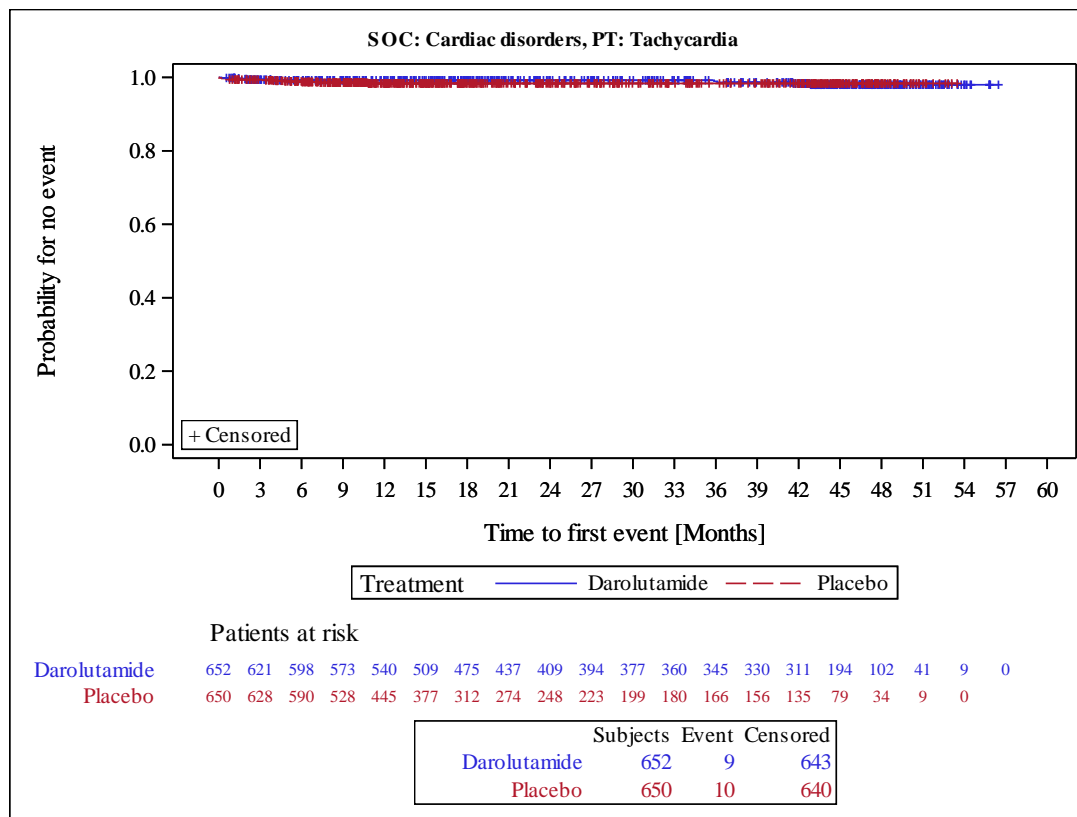


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

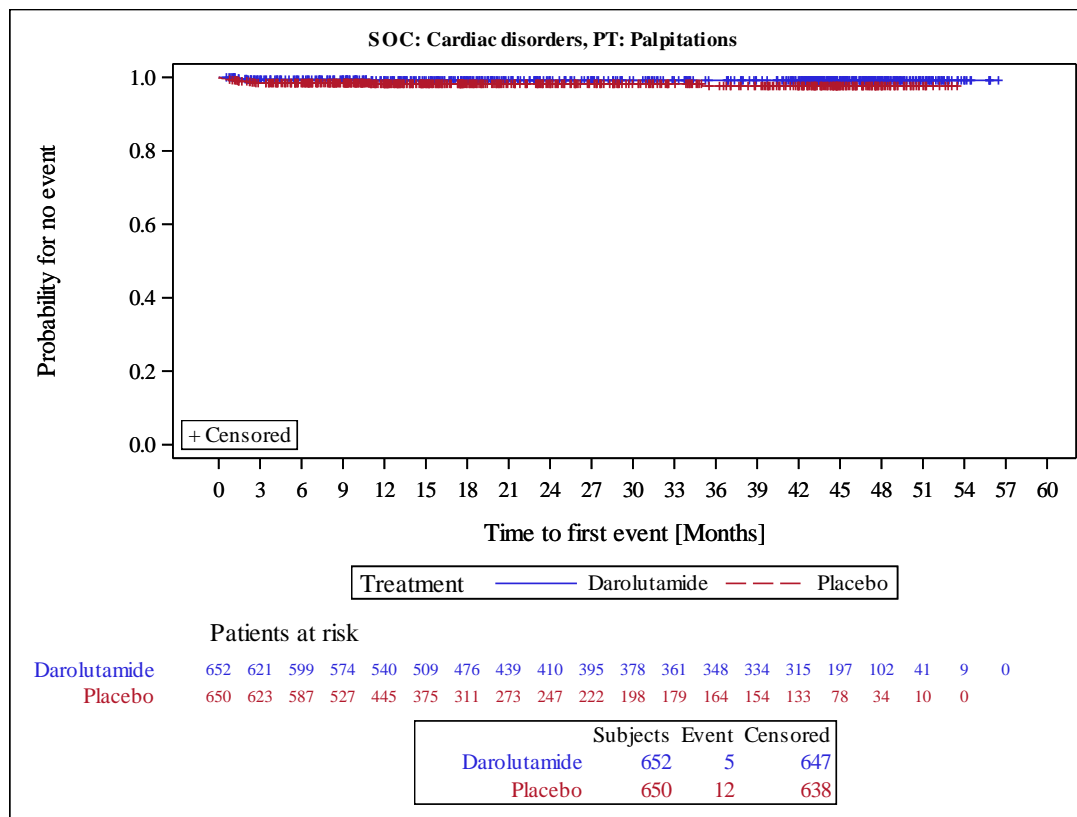


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

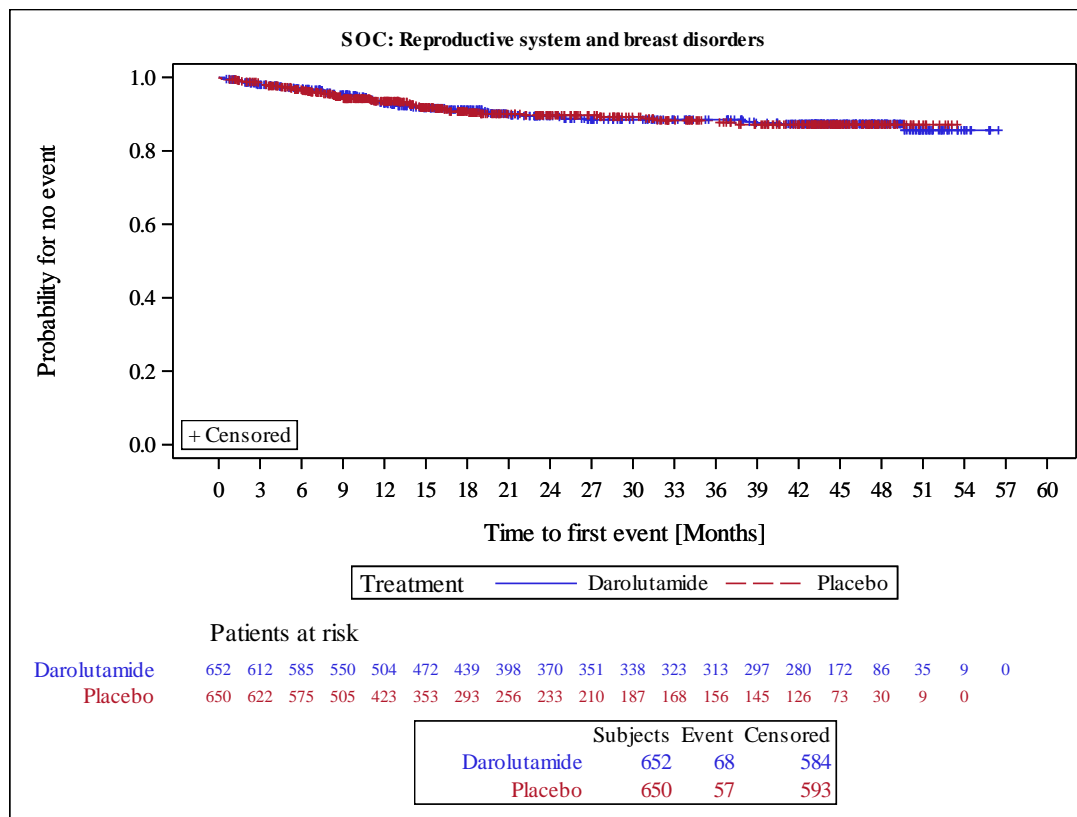


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



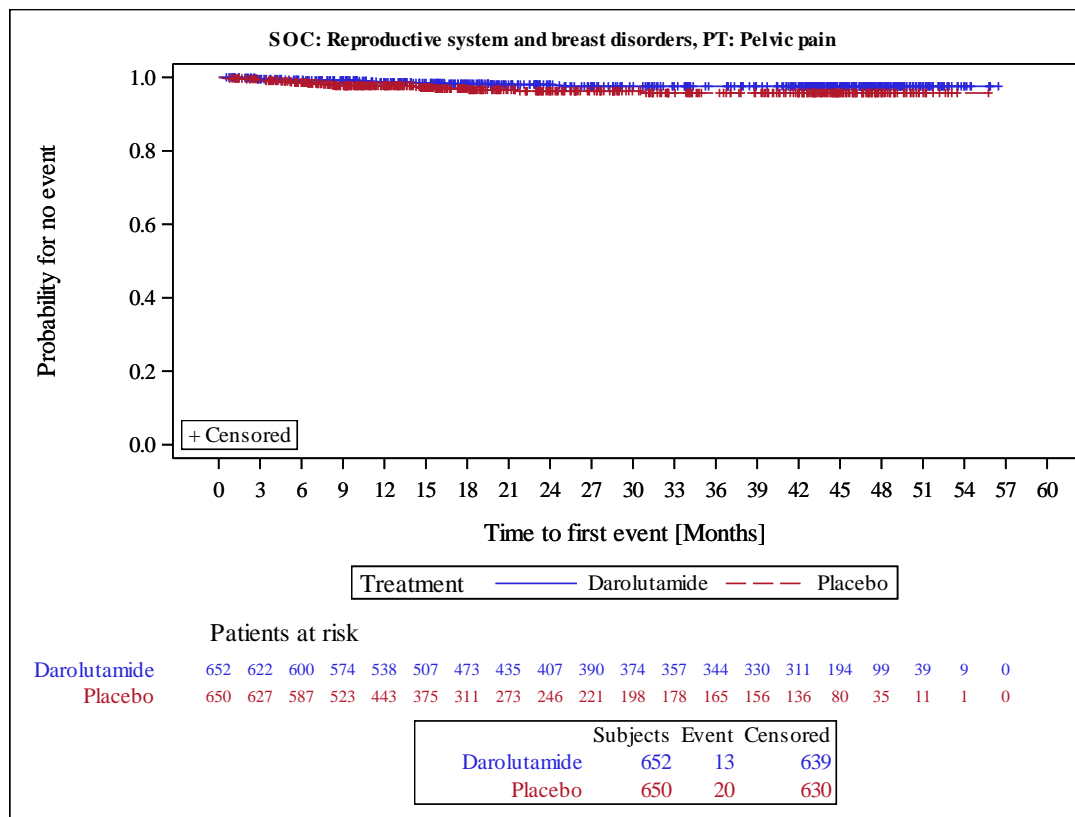
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

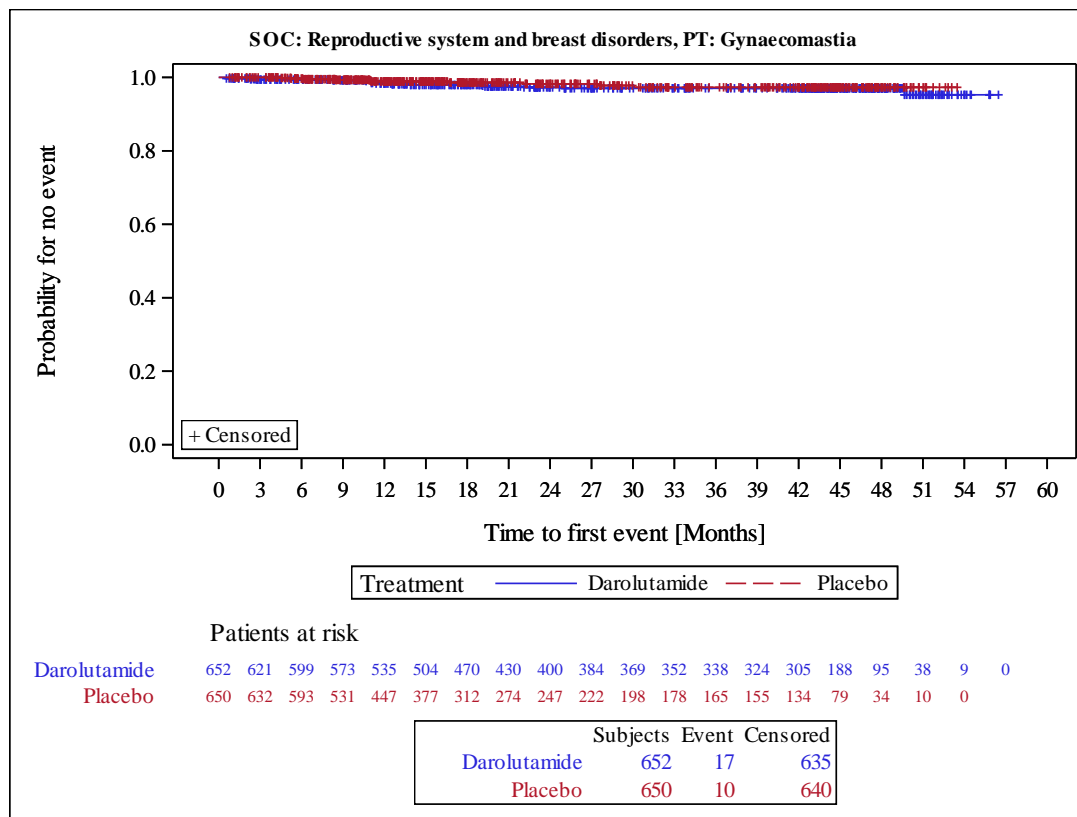


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

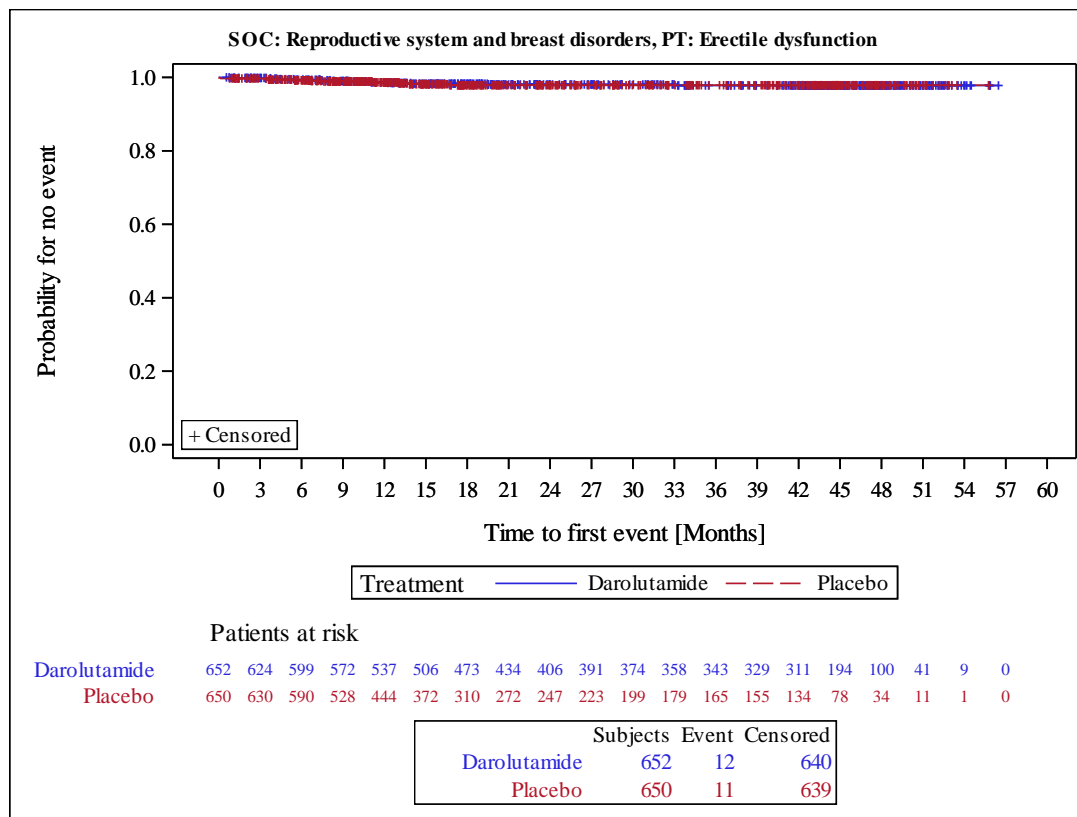


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

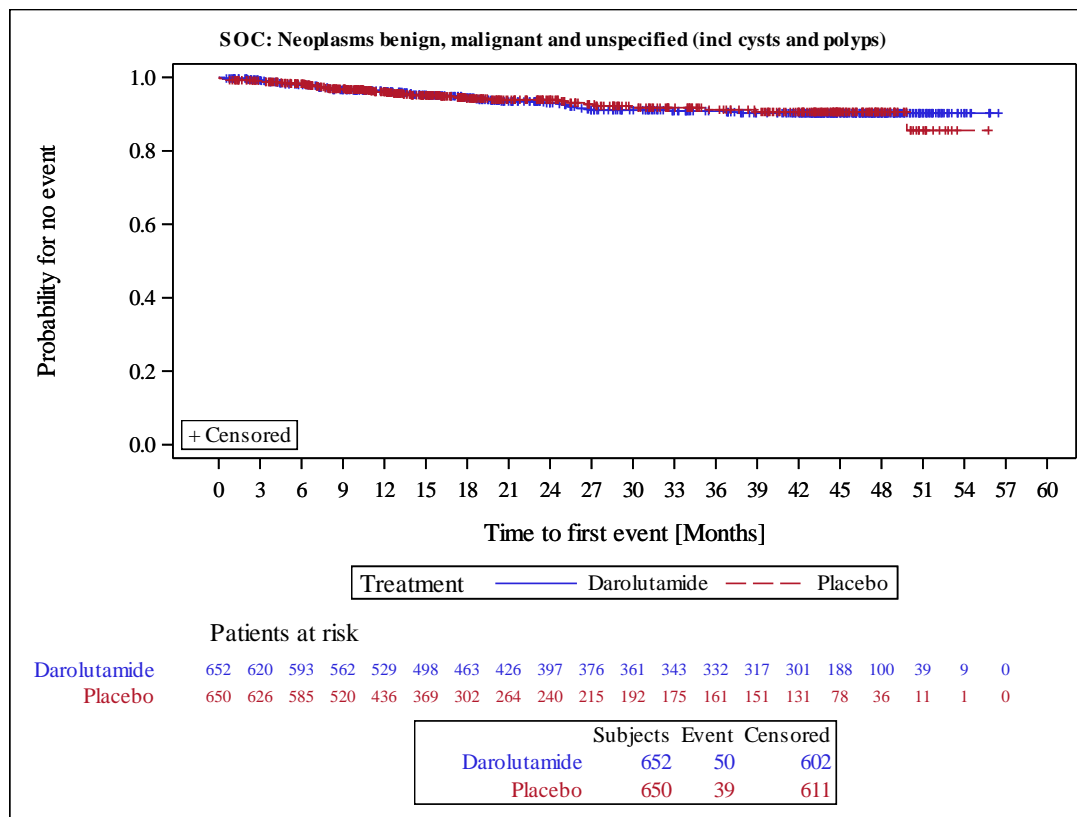


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

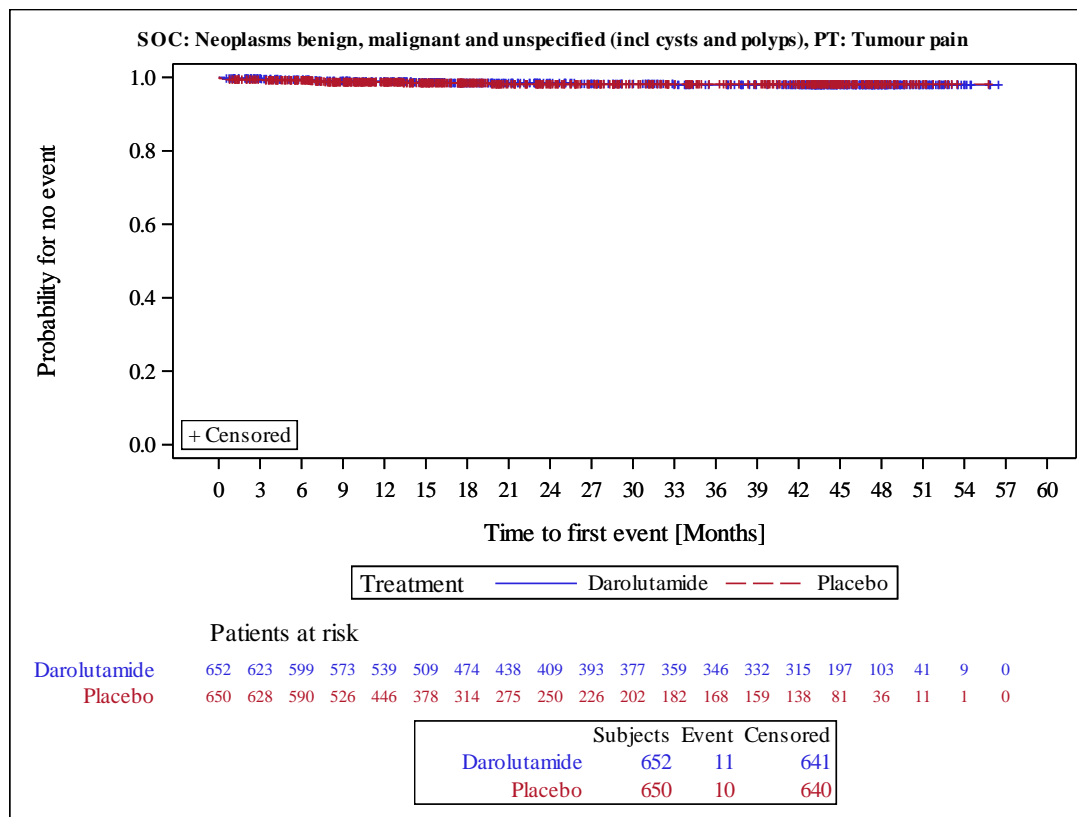


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

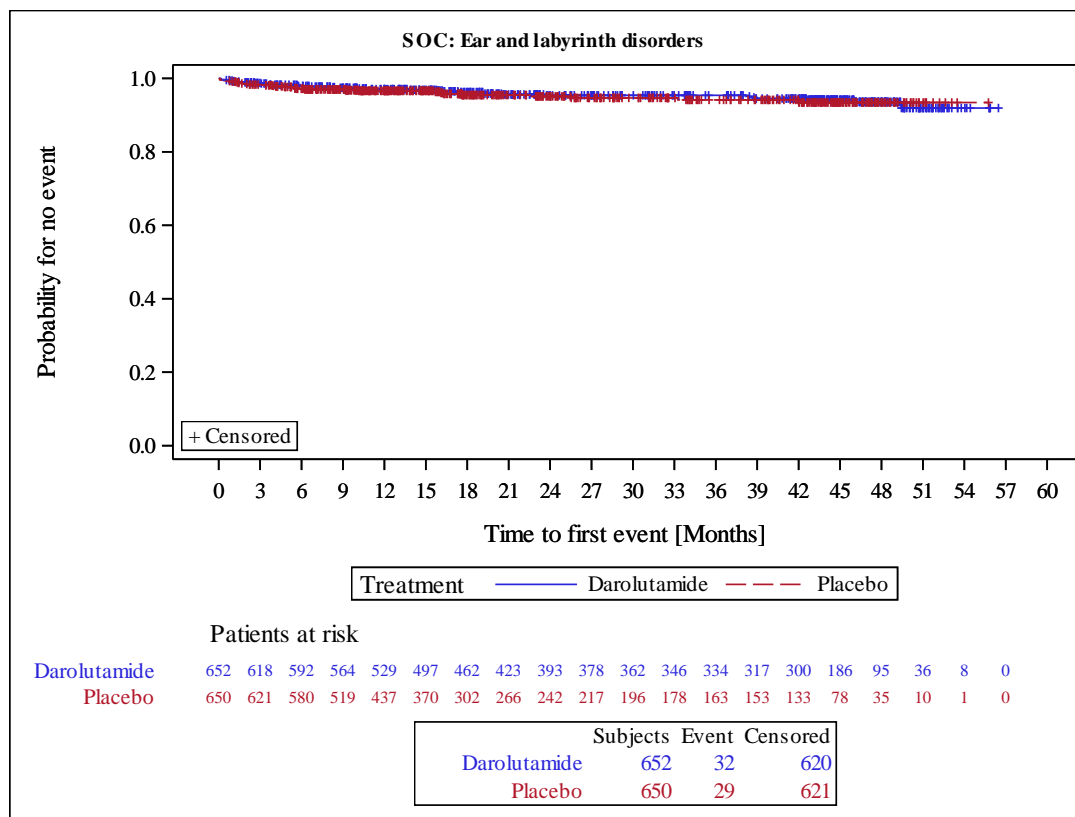


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

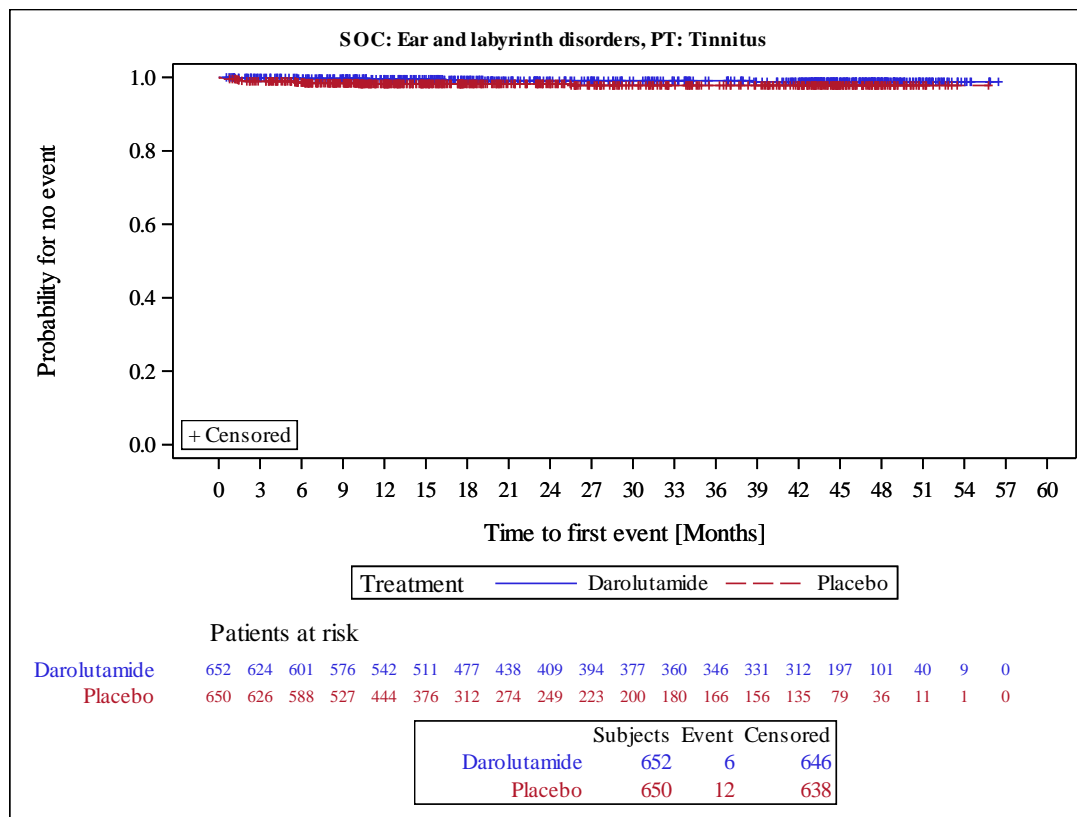


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

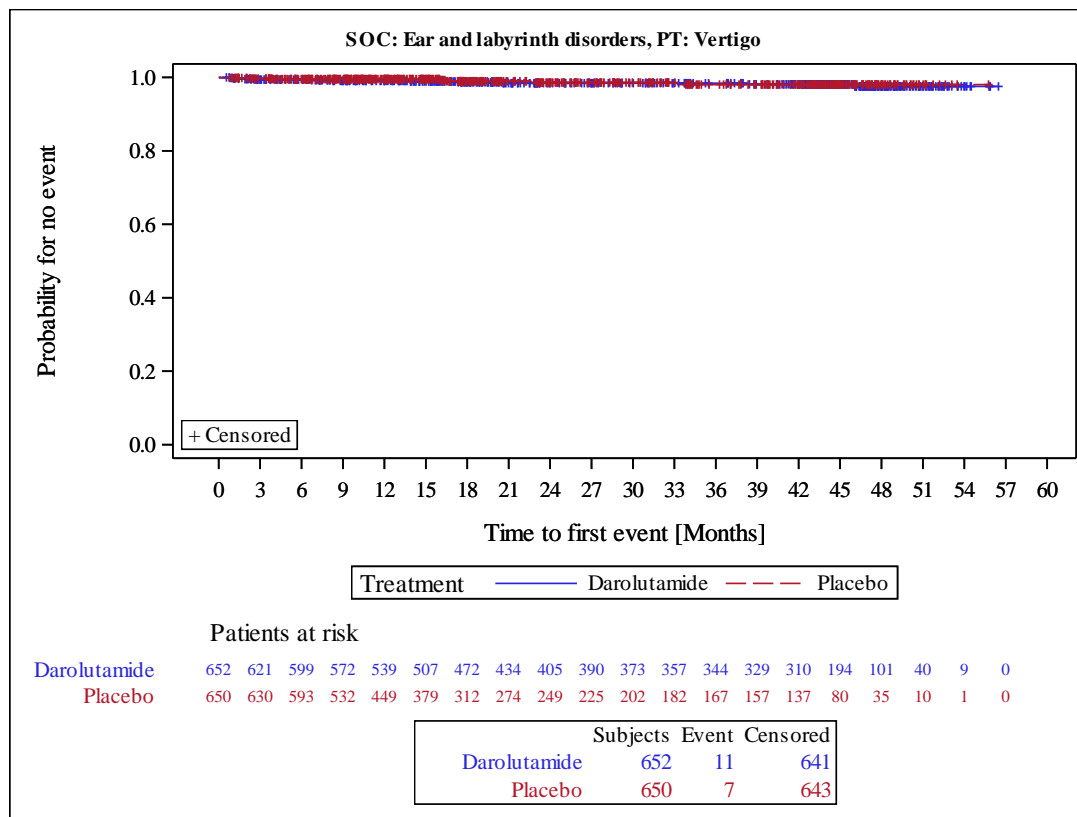


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



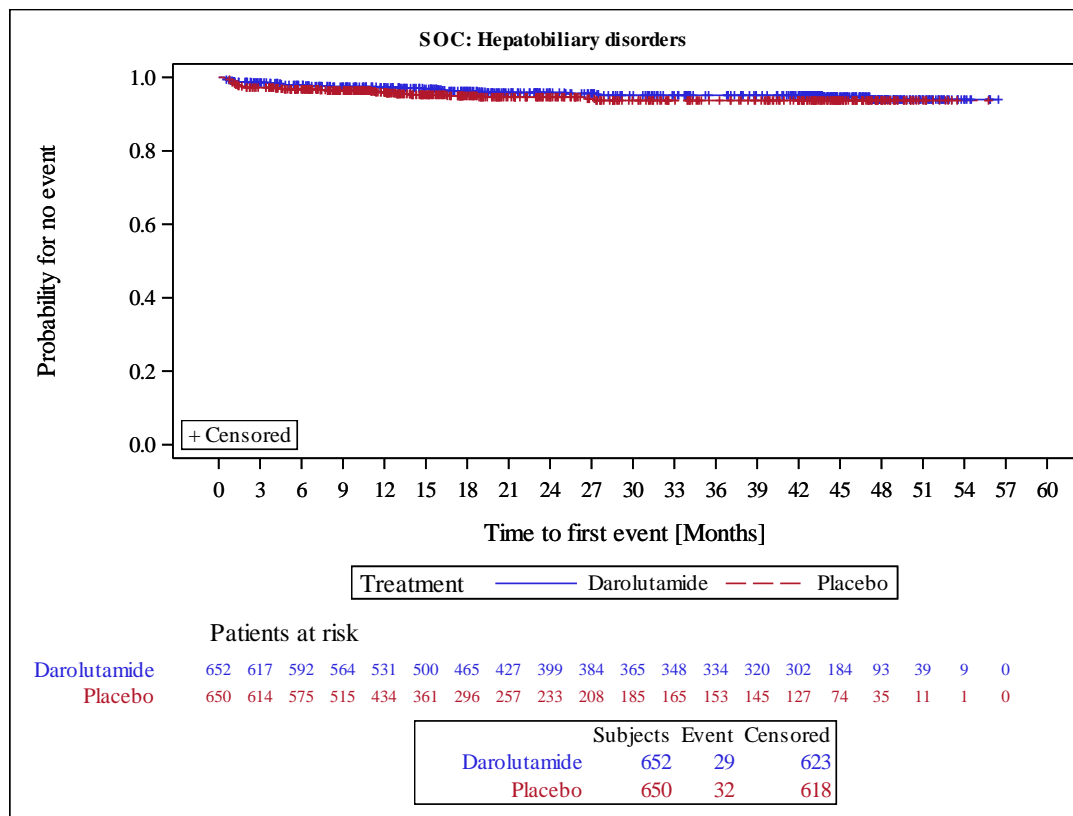
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

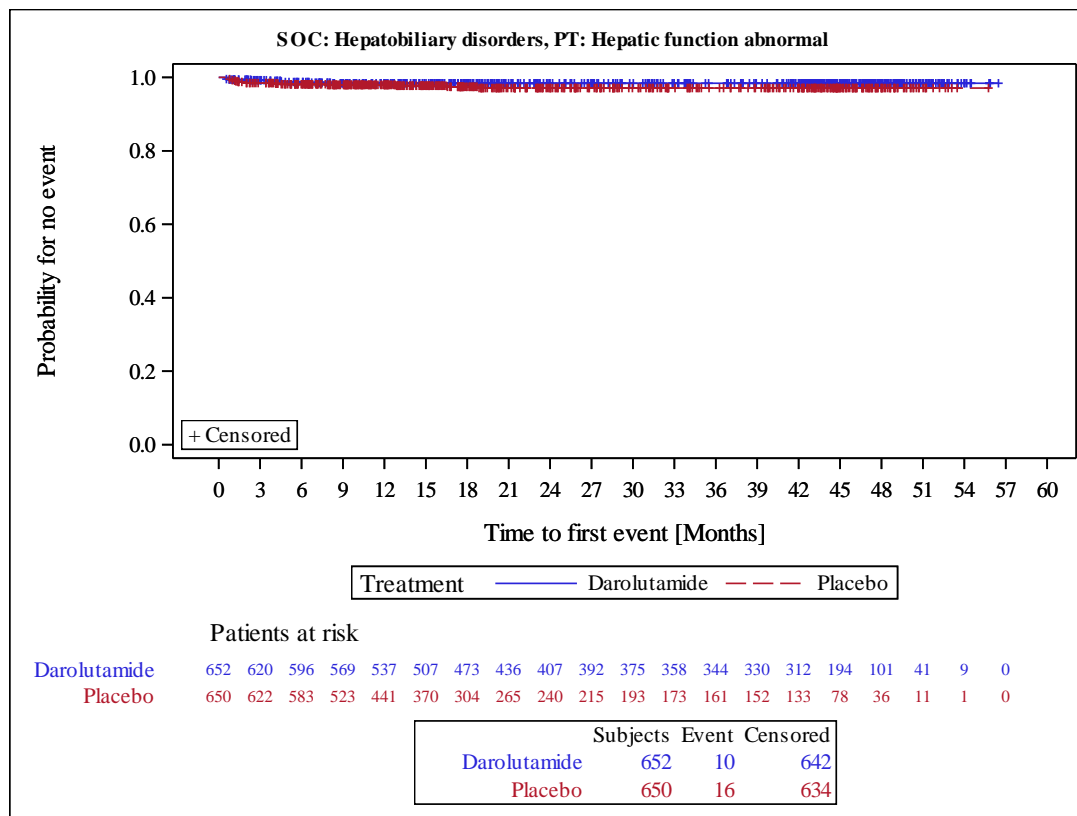


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

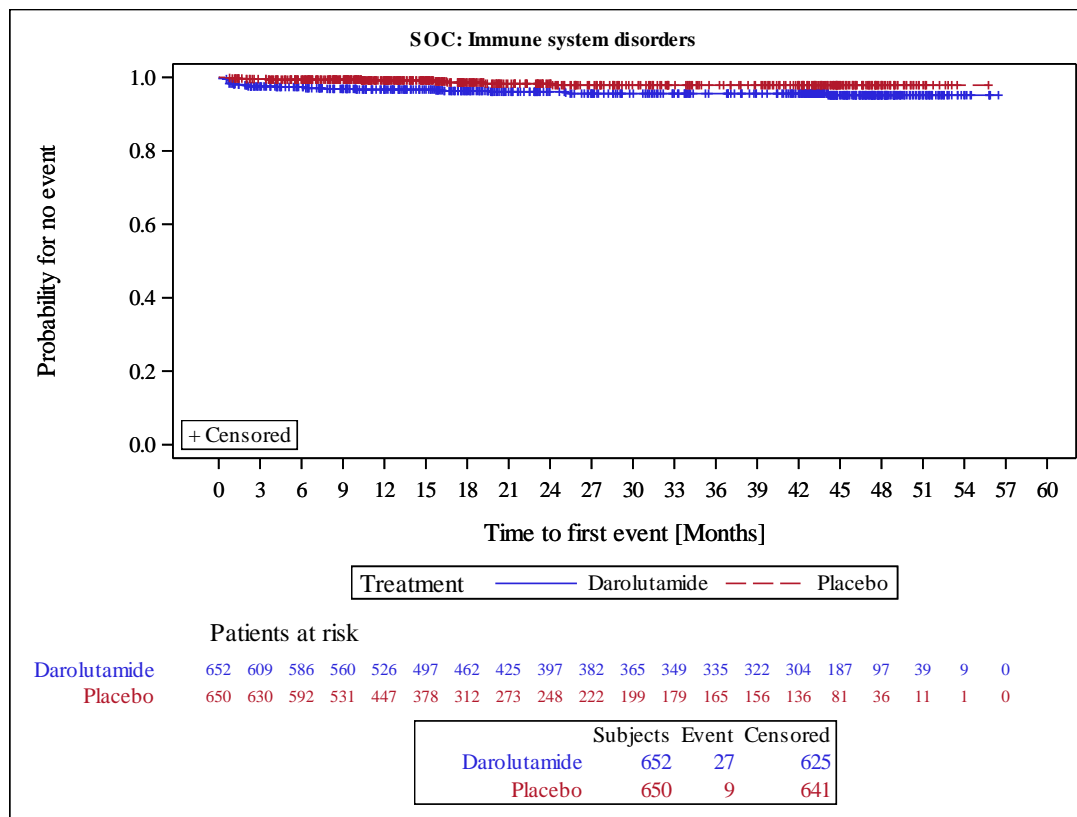


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

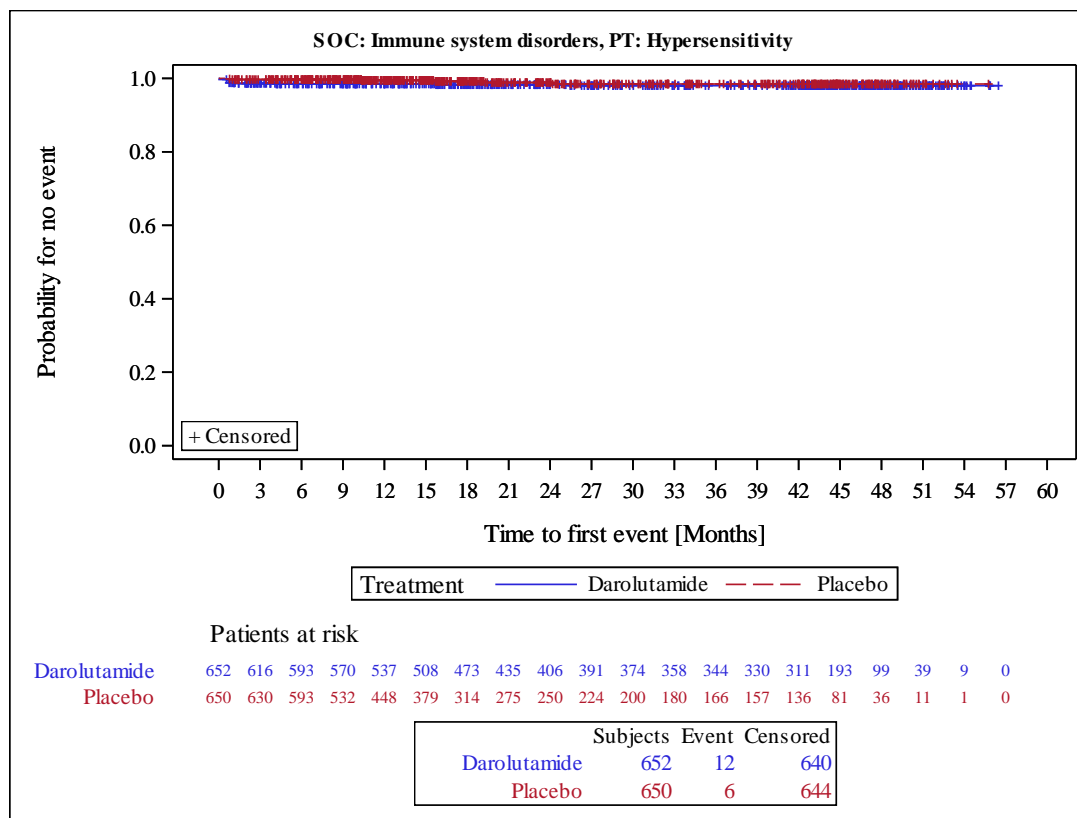


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

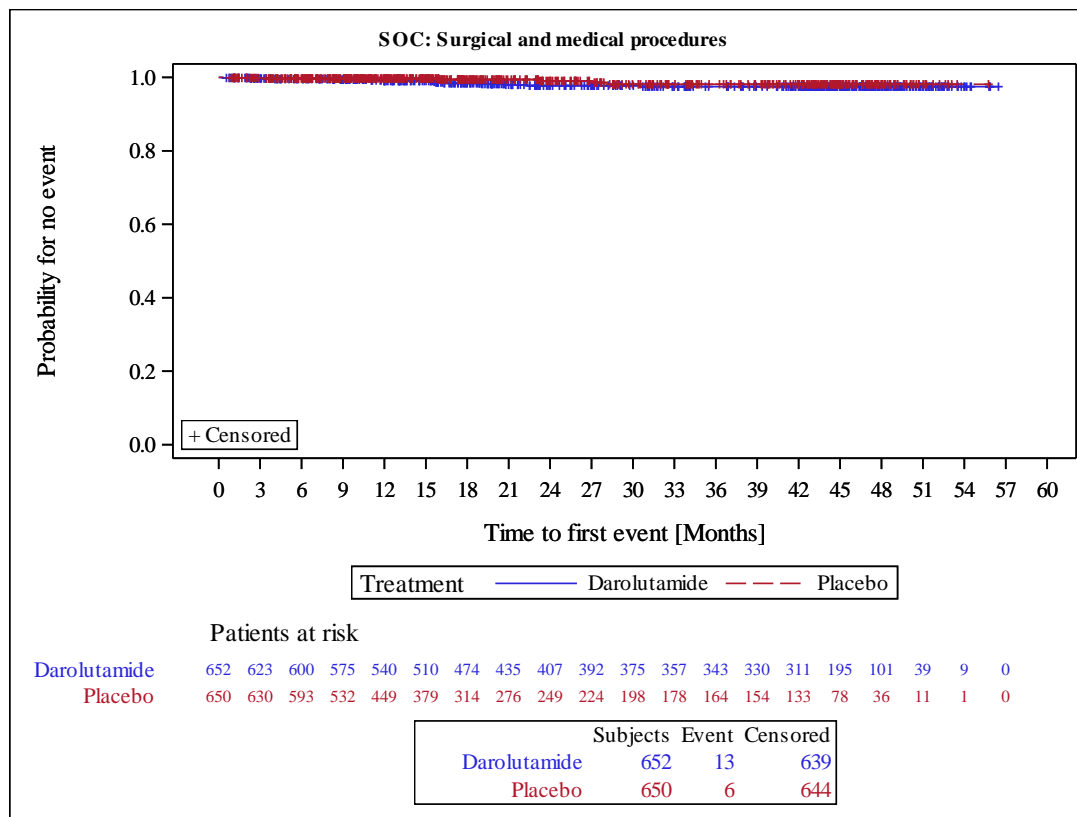


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.1.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	63 ( 9.7)	59 ( 9.1)
	Number of censored subjects, n (%)	589 ( 90.3)	591 ( 90.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (52.8, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.716, 1.460	
	p-value	0.9029	
	Odds Ratio	1.071	
	95% CI	0.738, 1.556	
	p-value	0.7170	
	Relative Risk	1.065	
95% CI	0.759, 1.493		
p-value	0.7170		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.026, 0.038		
p-value	0.7169		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 6.1)	39 ( 6.0)
	Number of censored subjects, n (%)	612 ( 93.9)	611 ( 94.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.003	
	95% CI	0.645, 1.559	
	p-value	0.9910	
	Odds Ratio	1.024	
	95% CI	0.650, 1.614	
	p-value	0.9188	
	Relative Risk	1.022	
	95% CI	0.667, 1.568	
	p-value	0.9188	
	Risk Difference	0.001	
	95% CI	-0.025, 0.027	
	p-value	0.9188	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	14 ( 2.2)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	636 ( 97.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.856	
	95% CI	0.396, 1.851	
	p-value	0.6919	
	Odds Ratio	0.852	
	95% CI	0.391, 1.856	
	p-value	0.6864	
	Relative Risk	0.855	
95% CI	0.398, 1.833		
p-value	0.6864		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.018, 0.012		
p-value	0.6861		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	22 ( 3.4)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.775	
95% CI	0.426, 1.409	
p-value	0.4025	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.546, 1.819	
p-value	0.9917	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.558, 1.782	
p-value	0.9917	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.020, 0.020	
p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 3.4)	22 ( 3.4)
Number of censored subjects, n (%)	630 ( 96.6)	628 ( 96.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.880	
95% CI	0.485, 1.596	
p-value	0.6733	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.546, 1.819	
p-value	0.9917	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.558, 1.782	
p-value	0.9917	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.020, 0.020	
p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	23 ( 3.5)	30 ( 4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	629 ( 96.5)	620 ( 95.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.660	
	95% CI	0.382, 1.140	
	p-value	0.1340	
	Odds Ratio	0.756	
	95% CI	0.434, 1.316	
	p-value	0.3220	
	Relative Risk	0.764	
95% CI	0.449, 1.301		
p-value	0.3223		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.032, 0.011		
p-value	0.3206		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 1.4)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	643 ( 98.6)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.562	
95% CI	0.245, 1.288	
p-value	0.1675	
Odds Ratio	0.593	
95% CI	0.257, 1.364	
p-value	0.2185	
Relative Risk	0.598	
95% CI	0.264, 1.357	
p-value	0.2189	
Risk Difference	-0.009	
95% CI	-0.024, 0.005	
p-value	0.2135	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	75 ( 11.5)	61 ( 9.4)
	Number of censored subjects, n (%)	577 ( 88.5)	589 ( 90.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.088	
	95% CI	0.774, 1.528	
	p-value	0.6267	
	Odds Ratio	1.255	
	95% CI	0.878, 1.793	
	p-value	0.2121	
	Relative Risk	1.226	
95% CI	0.890, 1.688		
p-value	0.2125		
Risk Difference	0.021		
95% CI	-0.012, 0.054		
p-value	0.2111		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 2.5)	21 ( 3.2)
	Number of censored subjects, n (%)	636 ( 97.5)	629 ( 96.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.693	
	95% CI	0.360, 1.333	
	p-value	0.2690	
	Odds Ratio	0.754	
	95% CI	0.390, 1.457	
	p-value	0.4004	
	Relative Risk	0.760	
	95% CI	0.400, 1.442	
p-value	0.4006		
Risk Difference	-0.008		
95% CI	-0.026, 0.010		
p-value	0.3990		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 2.9)	13 ( 2.0)
	Number of censored subjects, n (%)	633 ( 97.1)	637 ( 98.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.098	
	95% CI	0.538, 2.240	
	p-value	0.7972	
	Odds Ratio	1.471	
	95% CI	0.720, 3.003	
	p-value	0.2896	
	Relative Risk	1.457	
95% CI	0.726, 2.926		
p-value	0.2899		
Risk Difference	0.009		
95% CI	-0.008, 0.026		
p-value	0.2865		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 4.4)	26 ( 4.0)
Number of censored subjects, n (%)	623 ( 95.6)	624 ( 96.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.101	
95% CI	0.648, 1.870	
p-value	0.7209	
Odds Ratio	1.117	
95% CI	0.650, 1.919	
p-value	0.6880	
Relative Risk	1.112	
95% CI	0.662, 1.867	
p-value	0.6881	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.017, 0.026	
p-value	0.6879	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	10 ( 1.5)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	640 ( 98.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.808	
	95% CI	0.835, 3.916	
	p-value	0.1276	
	Odds Ratio	1.817	
	95% CI	0.832, 3.967	
	p-value	0.1338	
	Relative Risk	1.794	
95% CI	0.835, 3.858		
p-value	0.1343		
Risk Difference	0.012		
95% CI	-0.004, 0.028		
p-value	0.1280		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 1.5)	15 ( 2.3)
Number of censored subjects, n (%)	642 ( 98.5)	635 ( 97.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.566	
95% CI	0.252, 1.271	
p-value	0.1628	
Odds Ratio	0.659	
95% CI	0.294, 1.479	
p-value	0.3122	
Relative Risk	0.665	
95% CI	0.301, 1.468	
p-value	0.3125	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.023, 0.007	
p-value	0.3089	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 5.1)	29 ( 4.5)
	Number of censored subjects, n (%)	619 ( 94.9)	621 ( 95.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.862	
	95% CI	0.521, 1.426	
	p-value	0.5621	
	Odds Ratio	1.142	
	95% CI	0.685, 1.903	
	p-value	0.6116	
	Relative Risk	1.134	
95% CI	0.697, 1.846		
p-value	0.6116		
Risk Difference	0.006		
95% CI	-0.017, 0.029		
p-value	0.6113		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	15 ( 2.3)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	635 ( 97.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE (49.8, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.302	
	95% CI	0.689, 2.462	
	p-value	0.4148	
	Odds Ratio	1.829	
	95% CI	0.964, 3.471	
	p-value	0.0648	
	Relative Risk	1.794	
	95% CI	0.964, 3.342	
p-value	0.0653		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.001, 0.037		
p-value	0.0607		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.2  
 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	26 ( 4.0)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	624 ( 96.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.692	
	95% CI	0.395, 1.213	
	p-value	0.1966	
	Odds Ratio	0.917	
	95% CI	0.521, 1.615	
	p-value	0.7646	
	Relative Risk	0.920	
95% CI	0.534, 1.586		
p-value	0.7646		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.024, 0.018		
p-value	0.7646		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	29 ( 4.5)
Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	621 ( 95.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.799	
95% CI	0.478, 1.338	
p-value	0.3934	
Odds Ratio	1.033	
95% CI	0.613, 1.741	
p-value	0.9036	
Relative Risk	1.031	
95% CI	0.626, 1.698	
p-value	0.9036	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.021, 0.024	
p-value	0.9036	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.2

Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	24 ( 3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	626 ( 96.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.839	
	95% CI	0.474, 1.484	
	p-value	0.5458	
	Odds Ratio	0.997	
	95% CI	0.560, 1.774	
	p-value	0.9913	
	Relative Risk	0.997	
	95% CI	0.572, 1.737	
p-value	0.9913		
Risk Difference	-0.000		
95% CI	-0.021, 0.020		
p-value	0.9913		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
Study population  
Table 3.3.2.1  
Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

-----  
!!! There are no Observations for this Report !!!  
-----

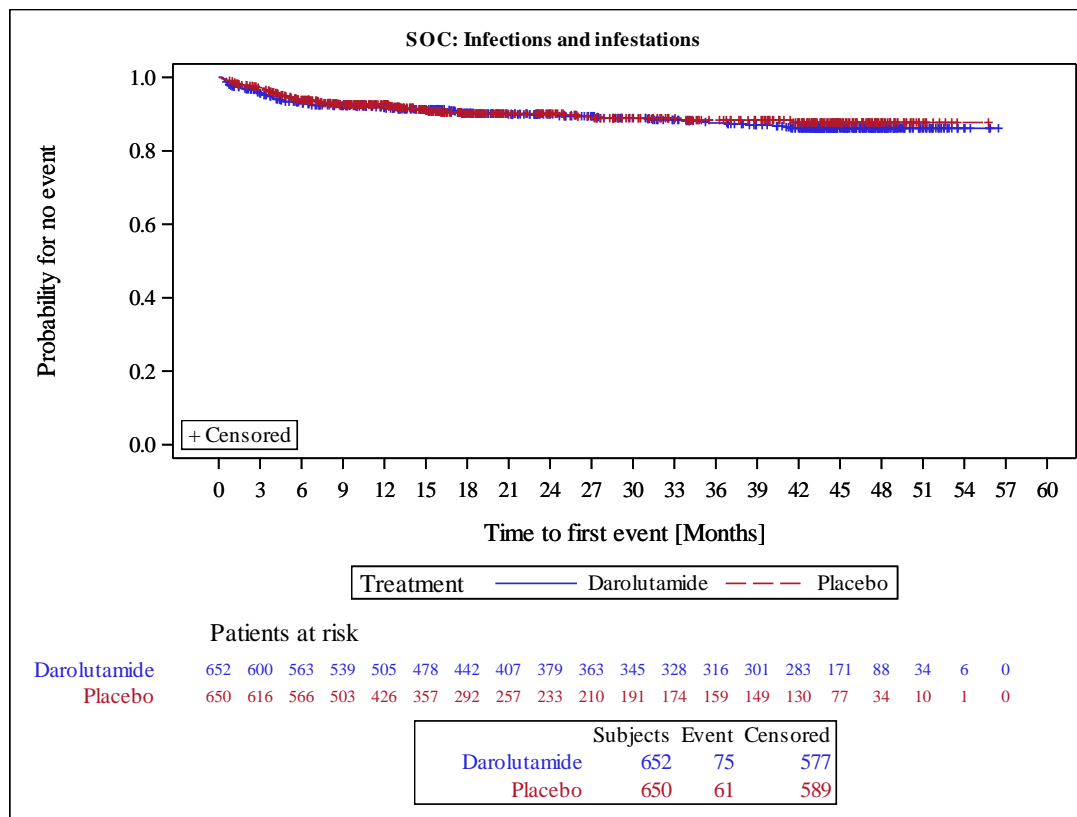
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
Adverse events with missing grade are included in analysis.  
Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

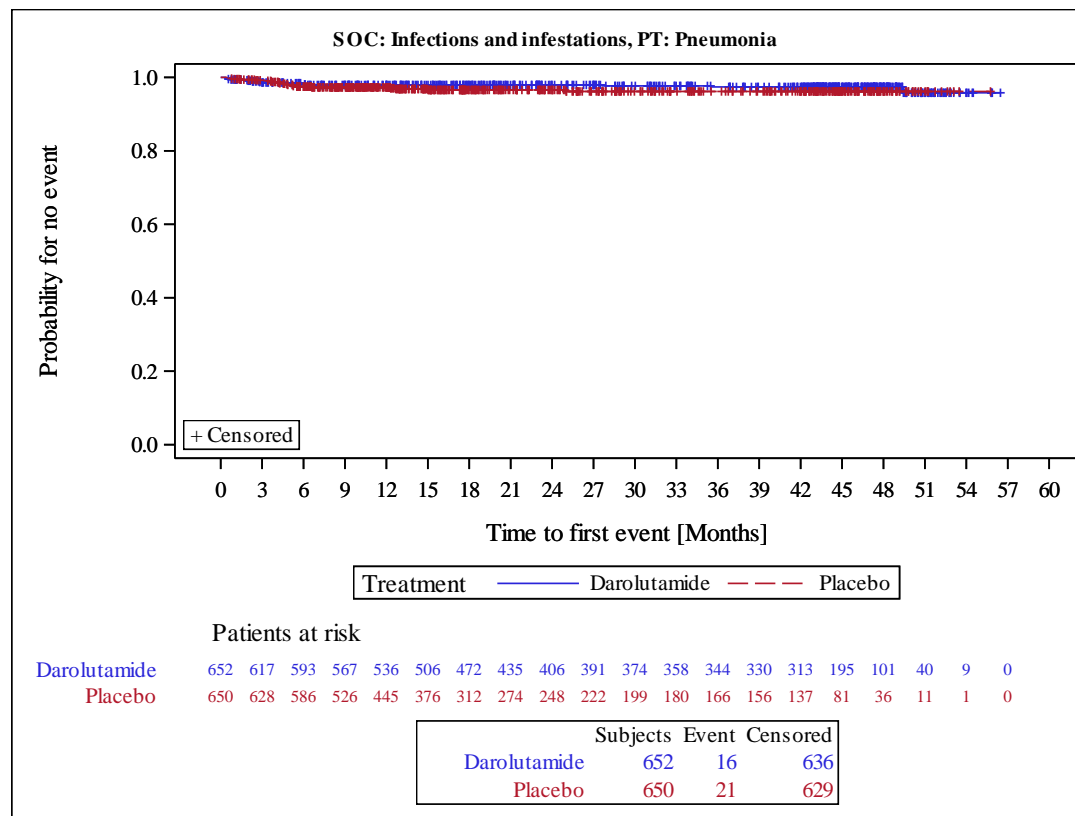


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

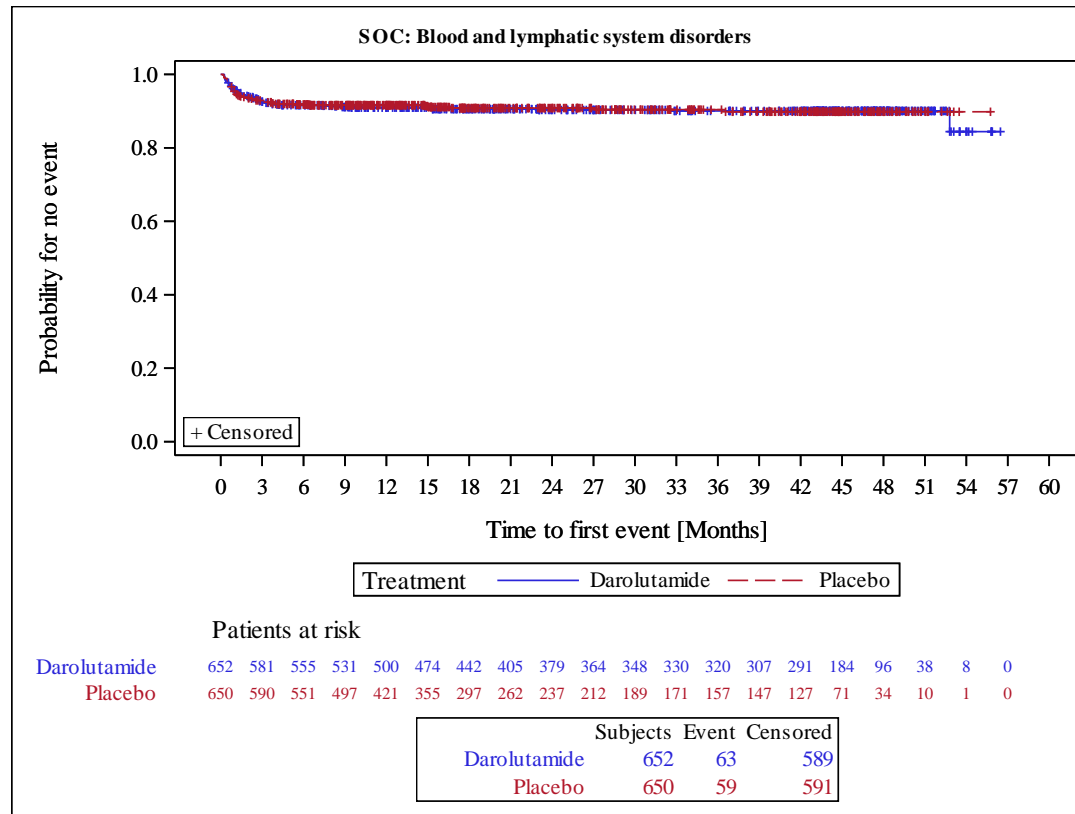


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

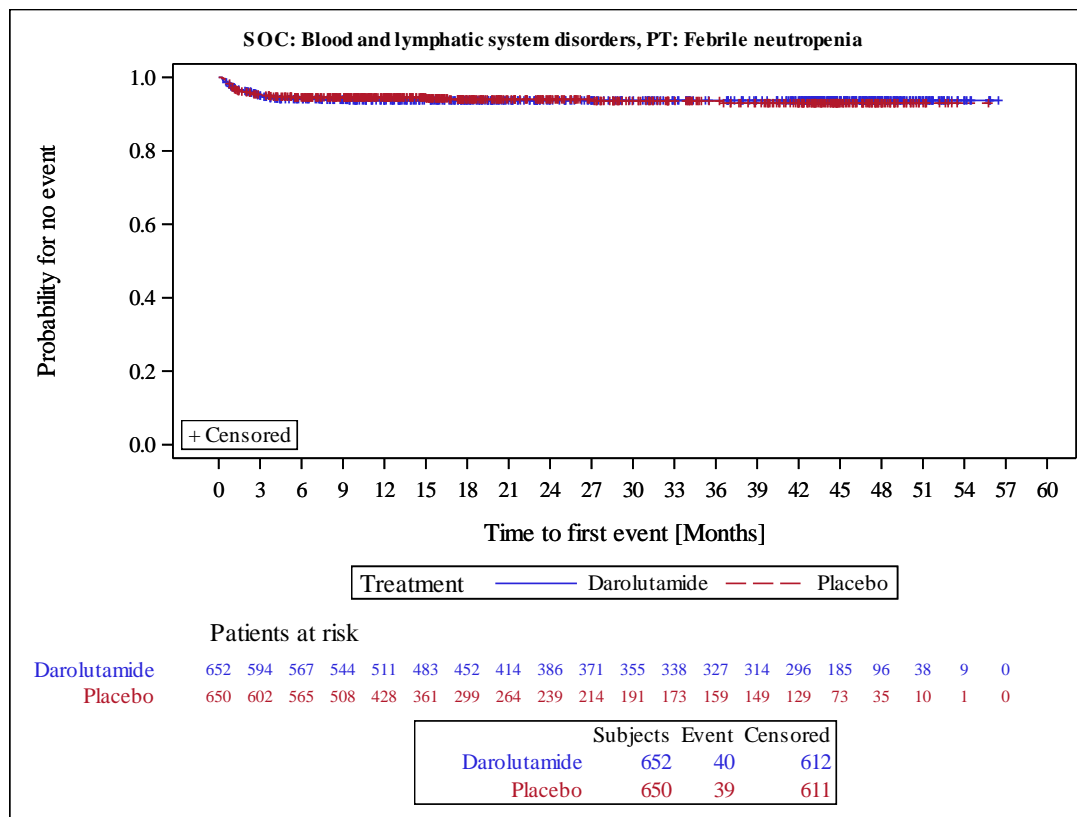


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

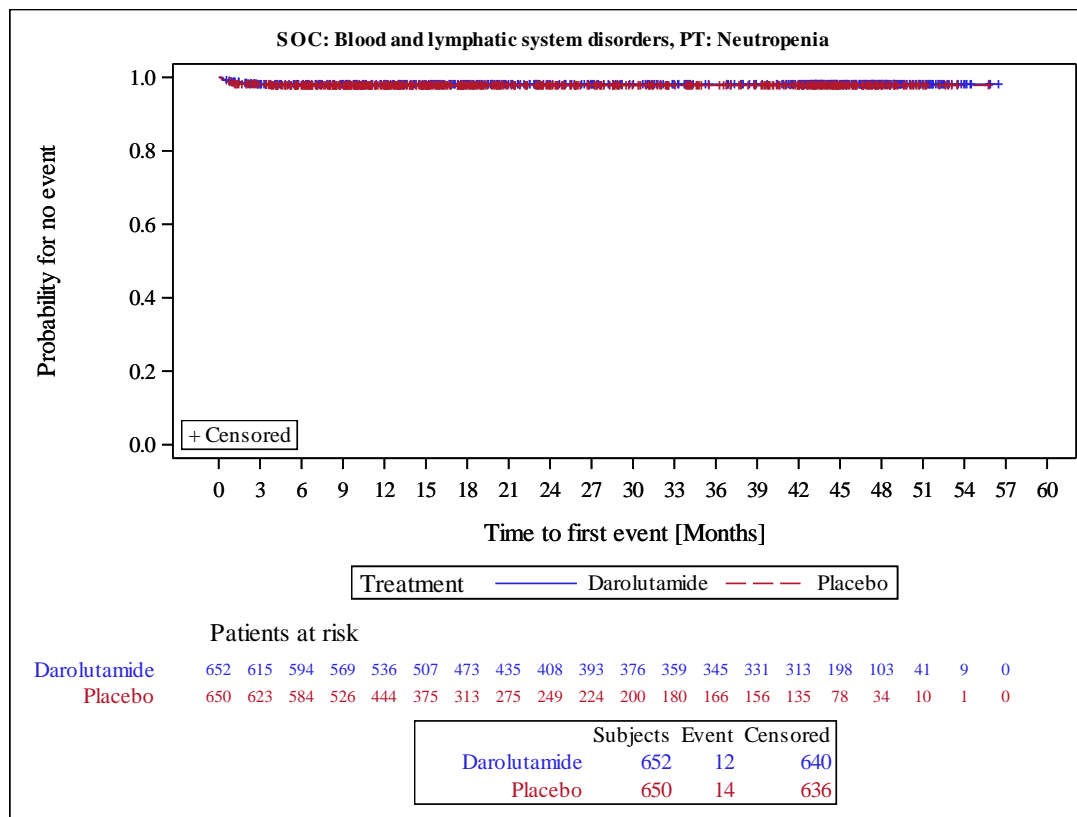


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

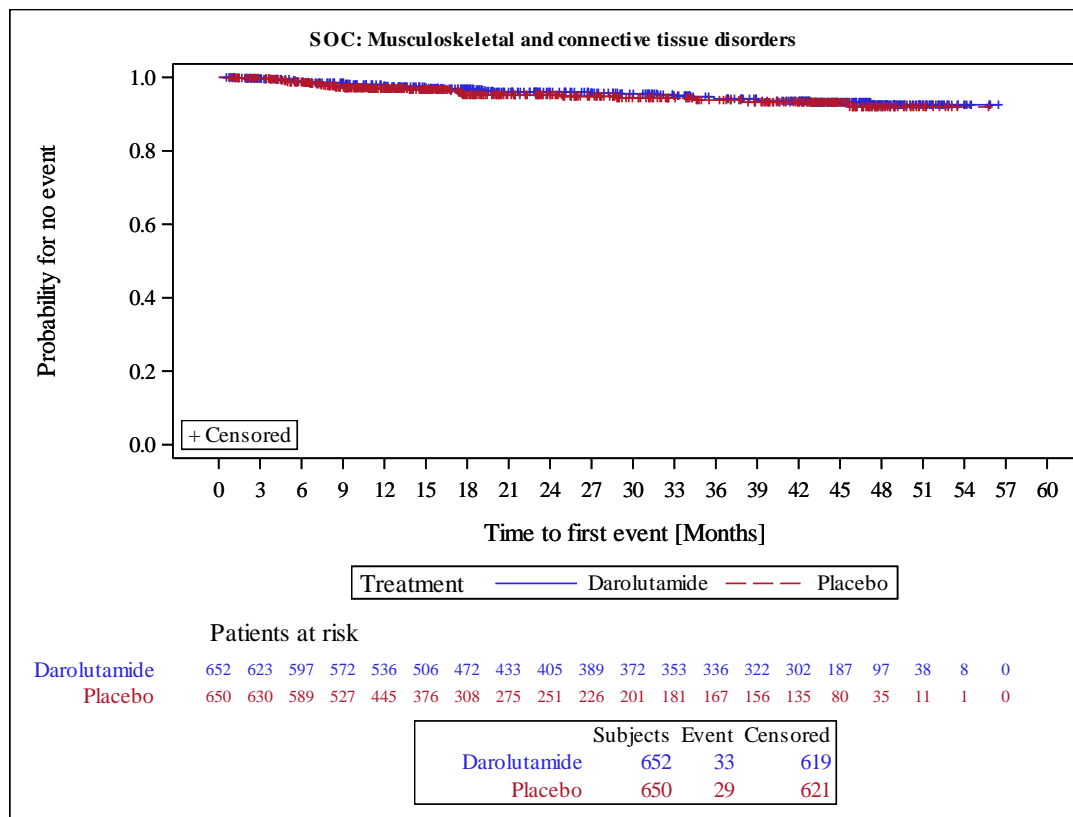


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

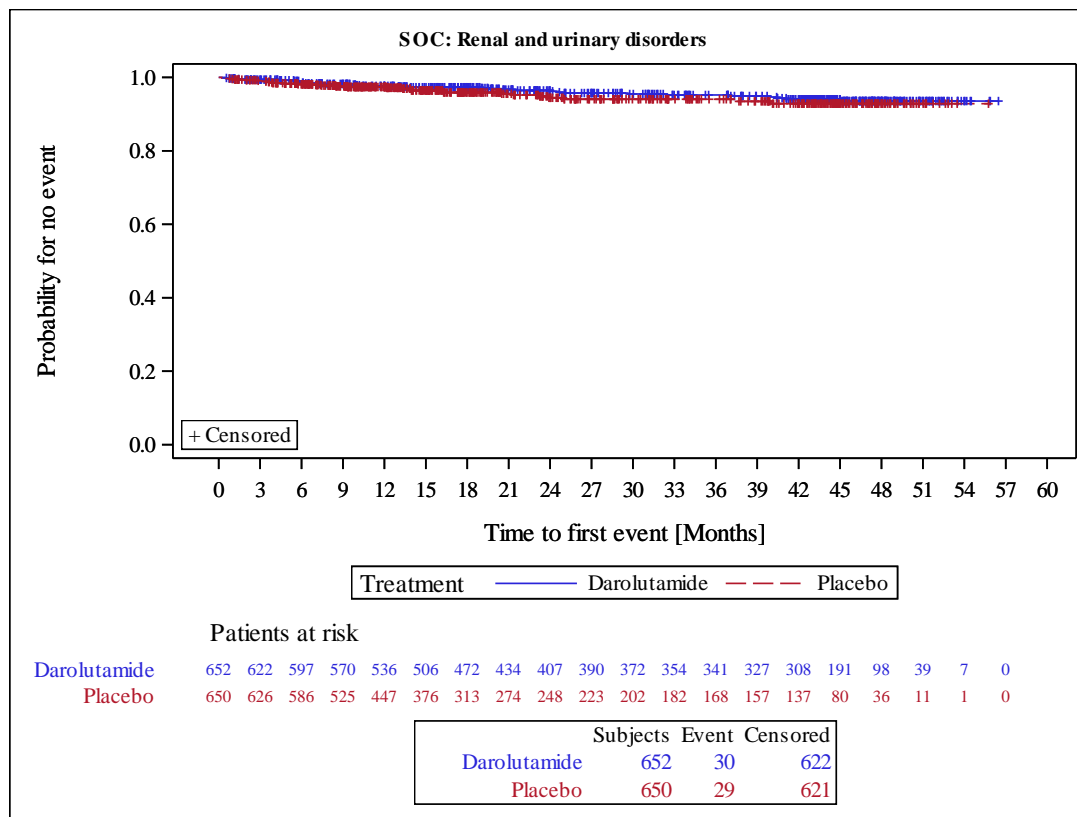


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

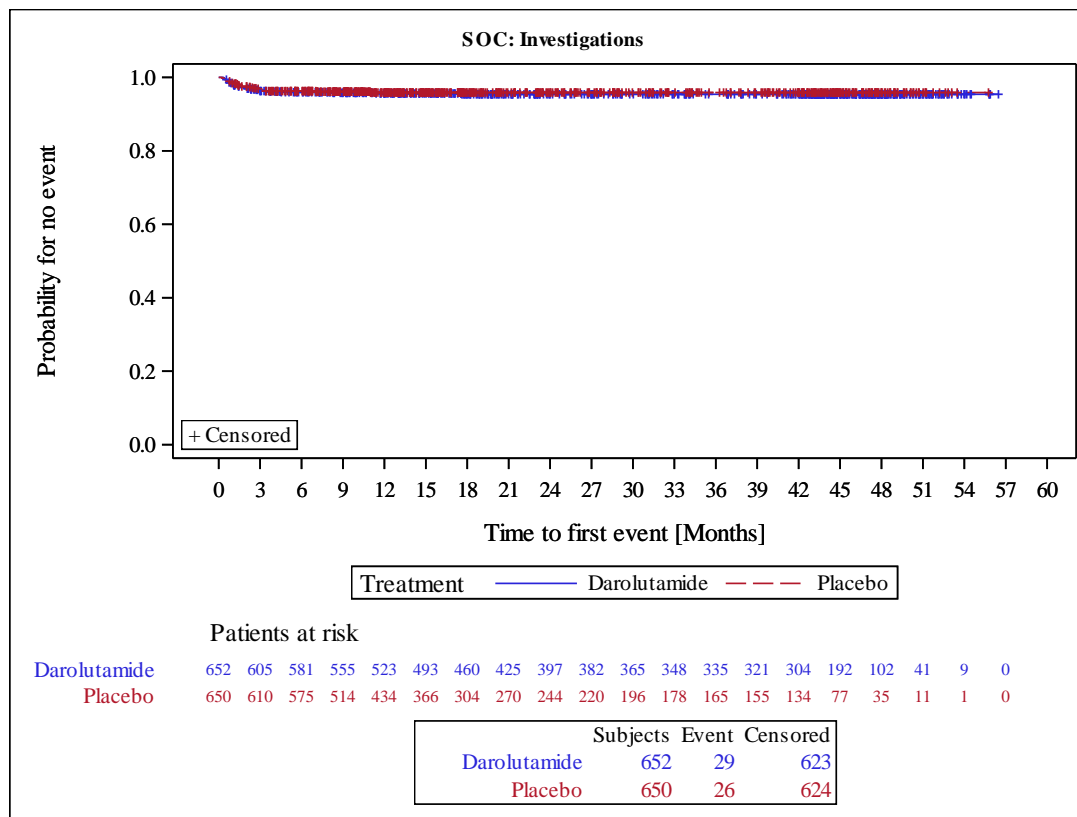


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



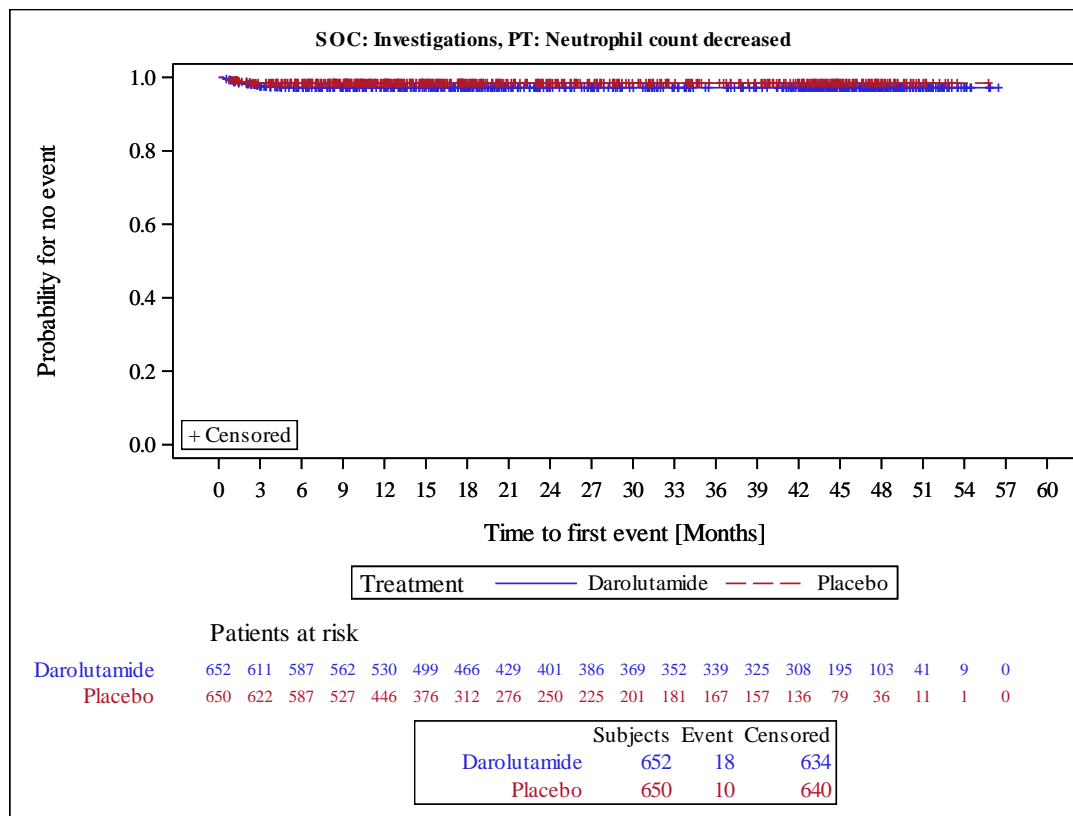
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

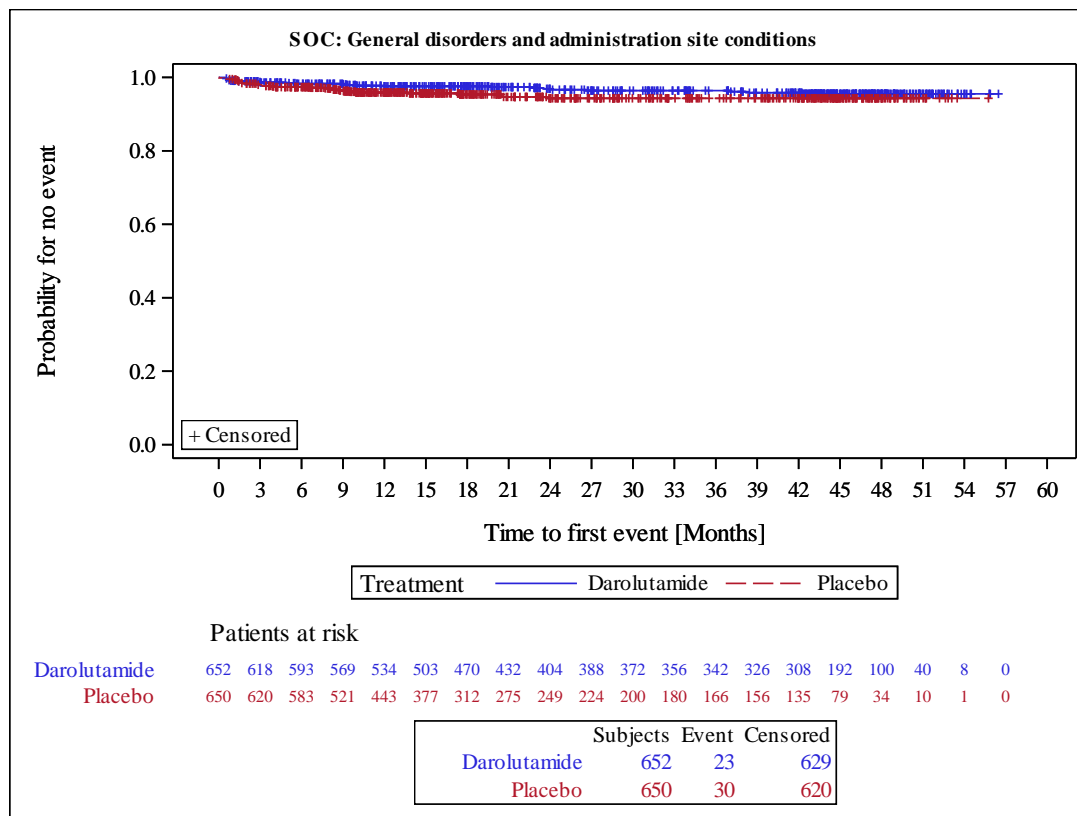


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

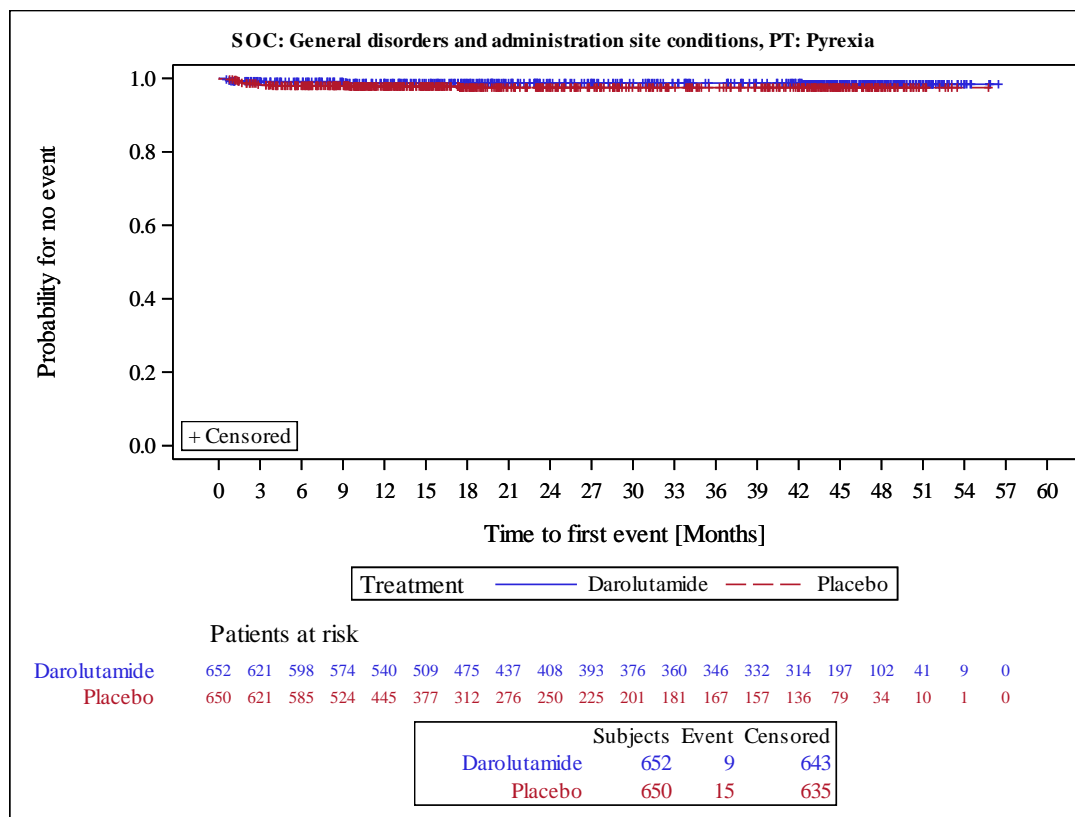


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

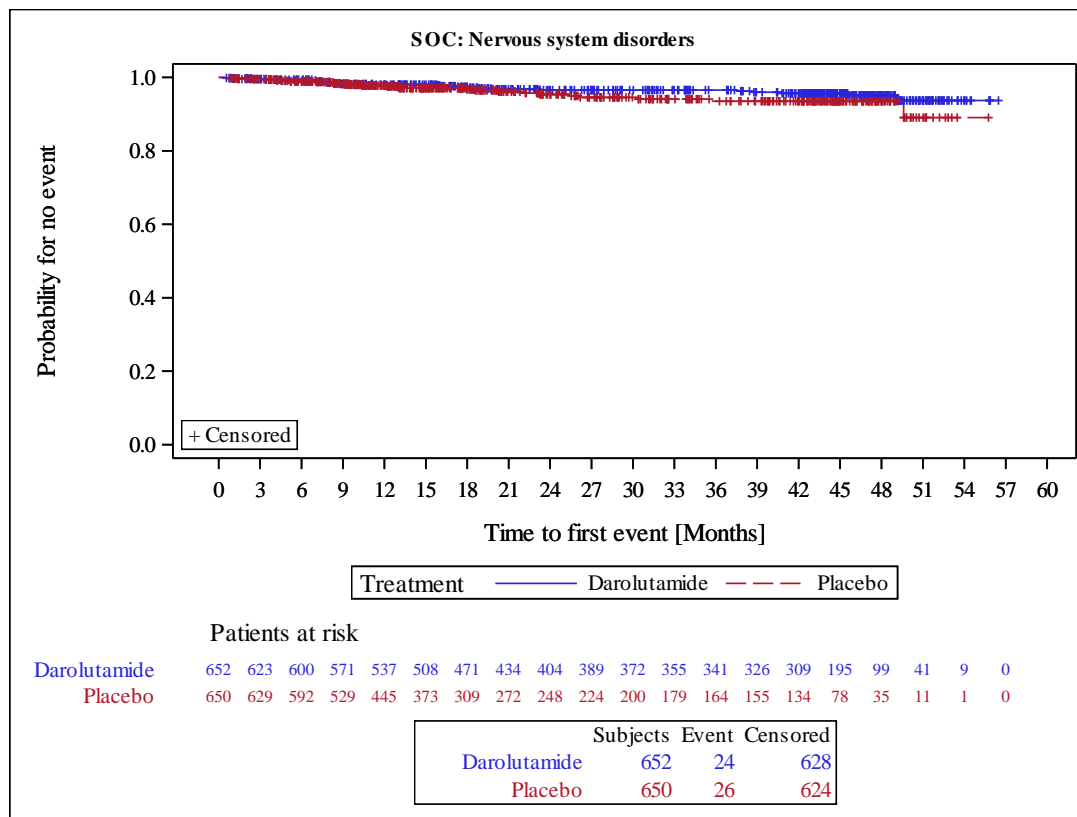


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

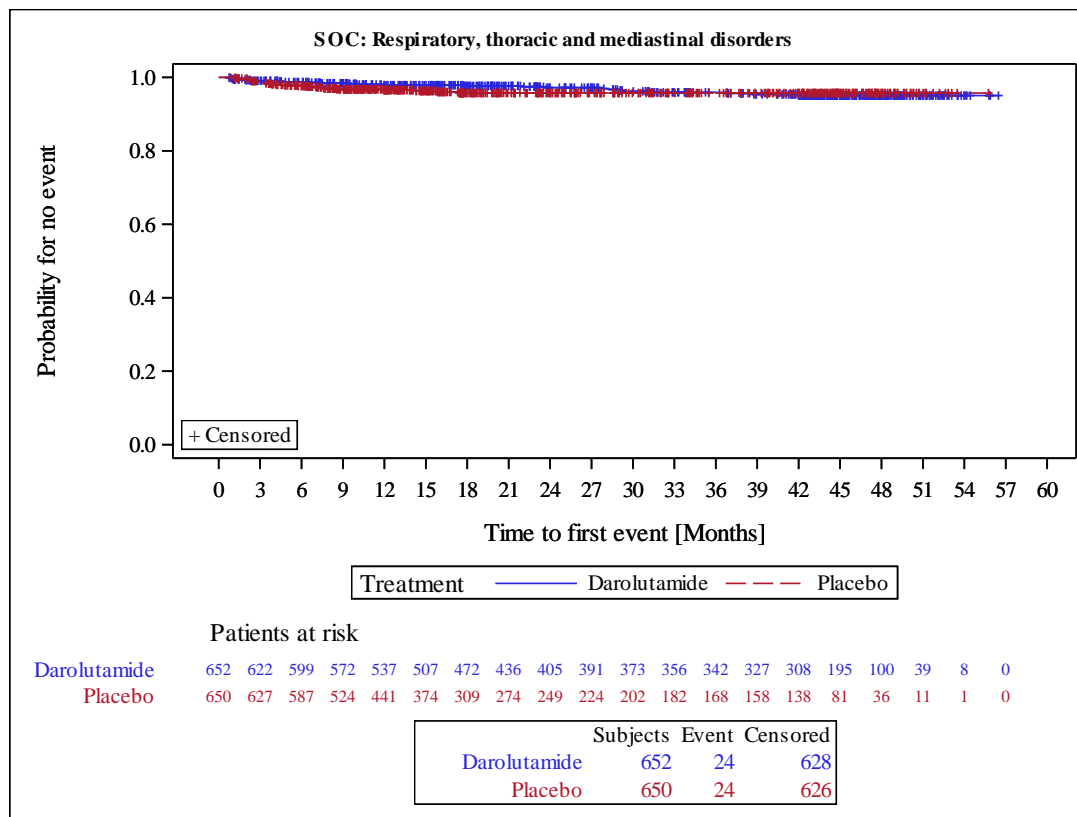


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

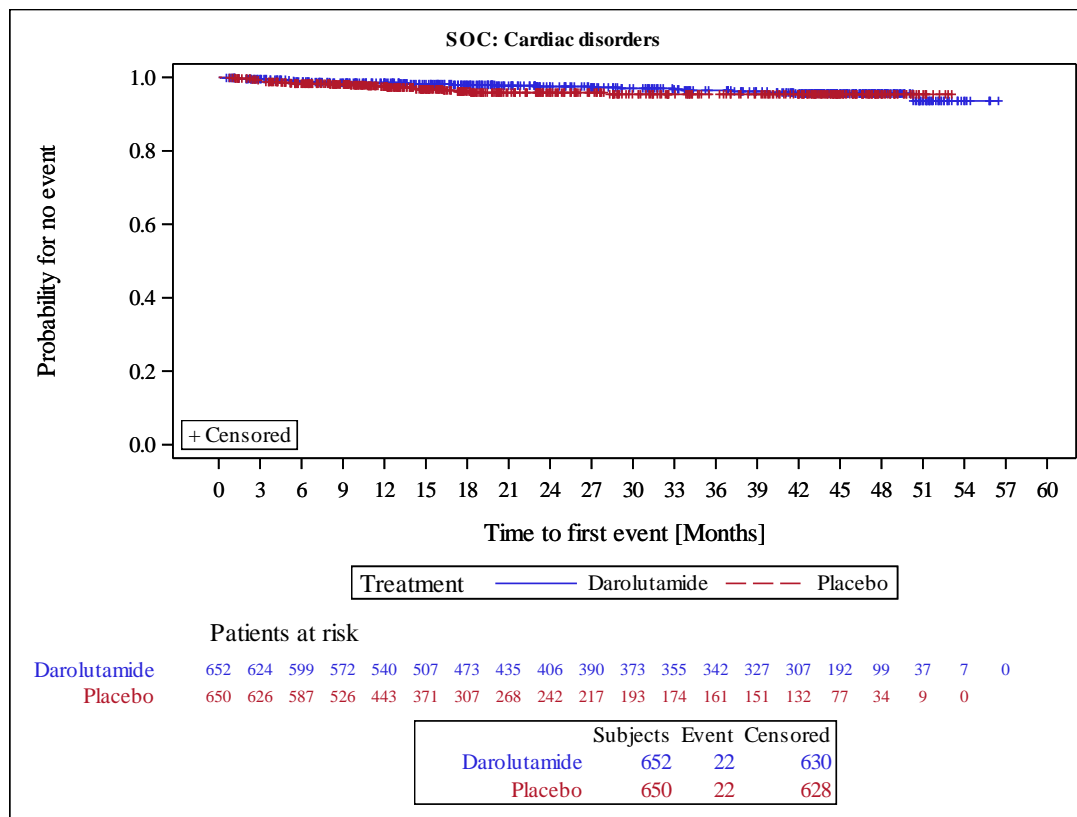


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

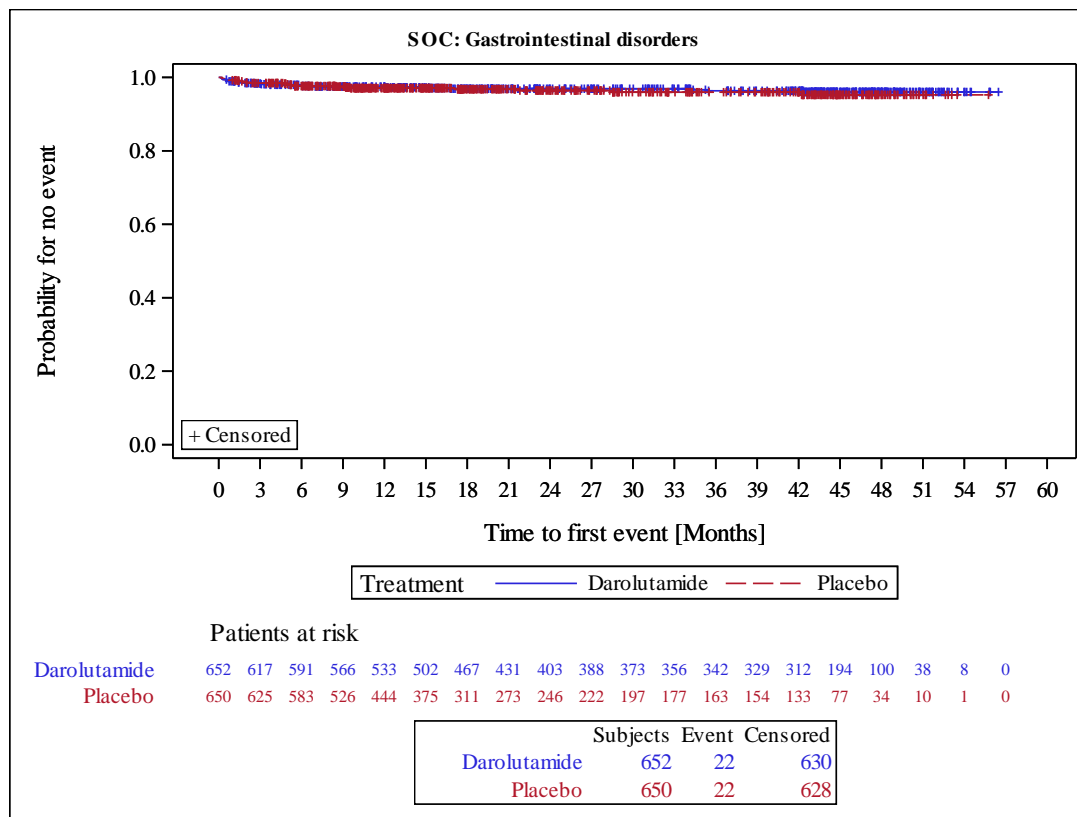


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

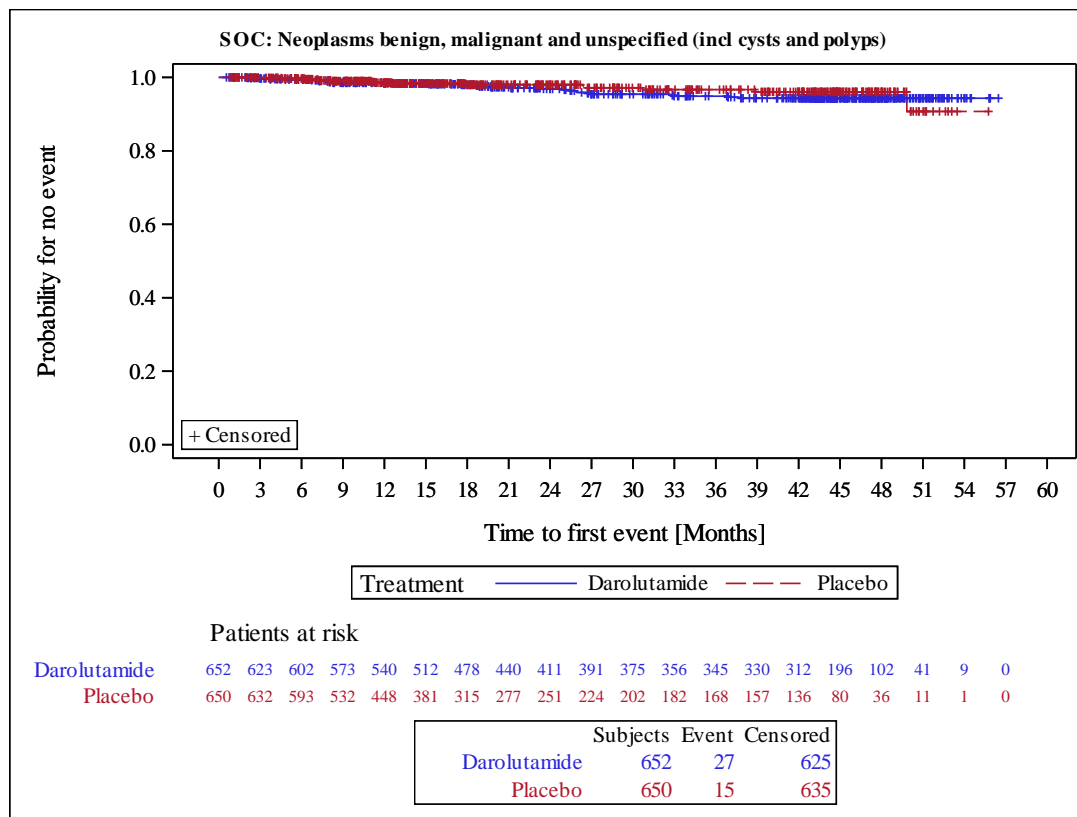


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



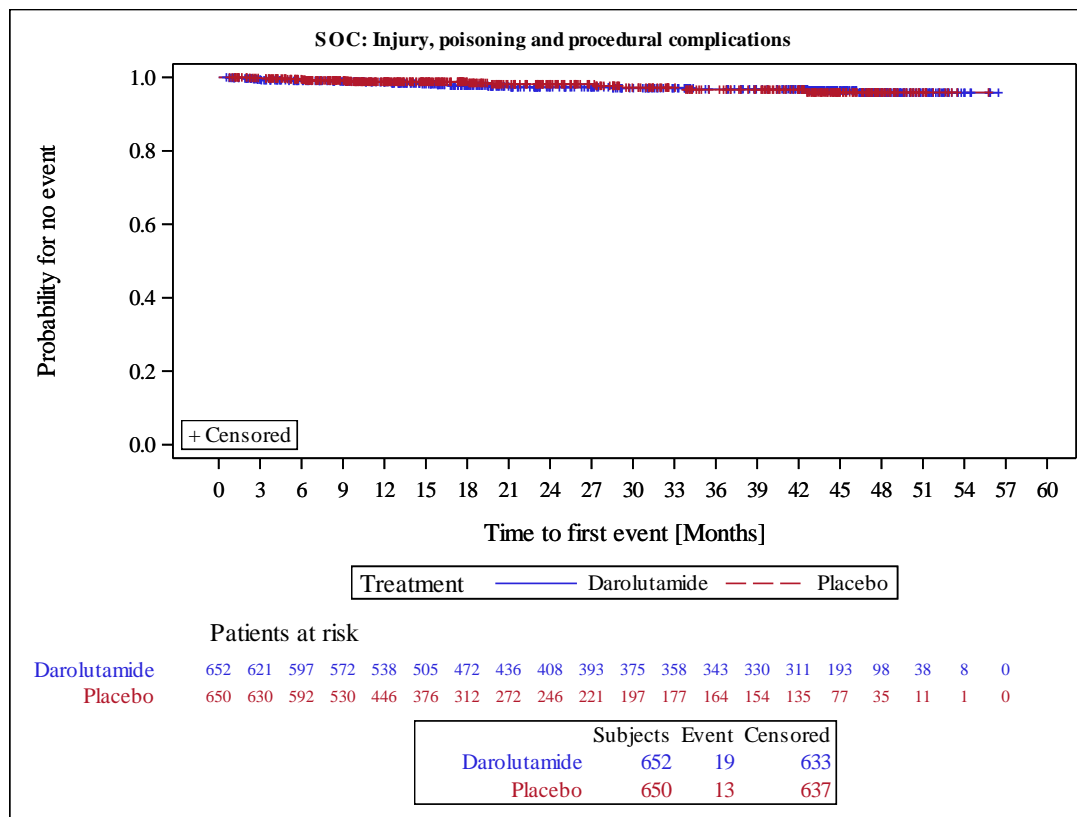
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

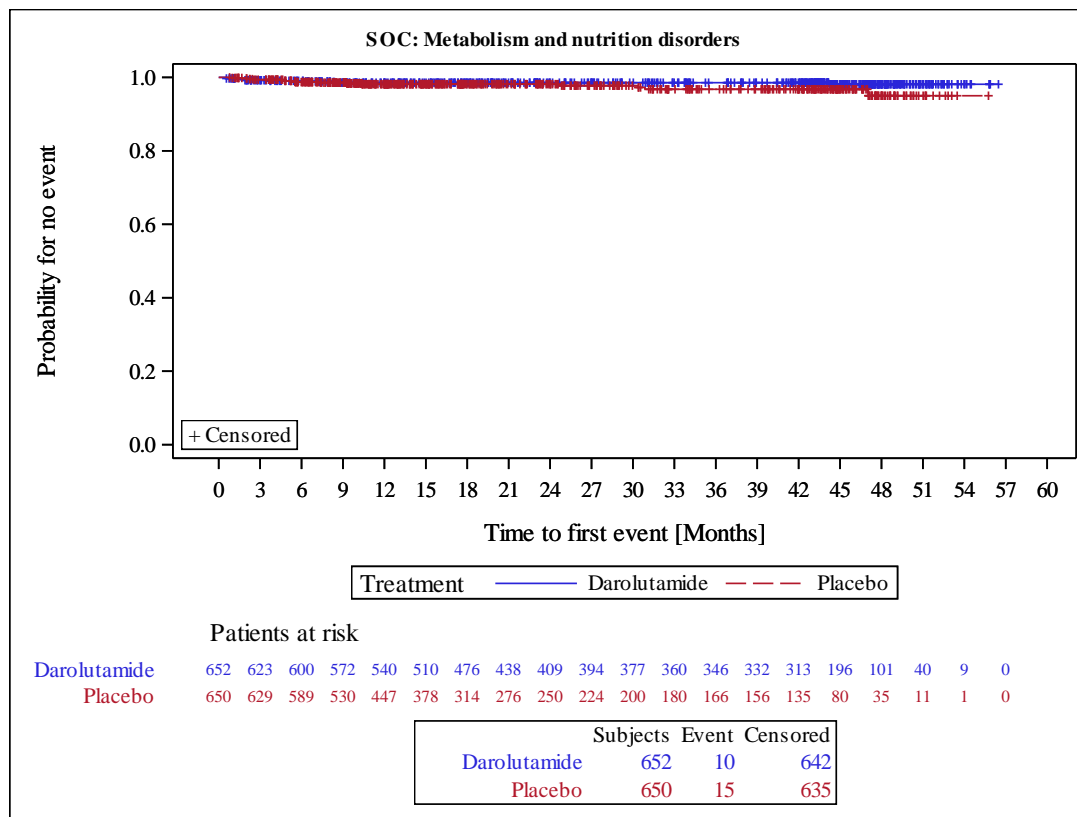


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.2.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	141 ( 21.6)	144 ( 22.2)
	Number of censored subjects, n (%)	511 ( 78.4)	506 ( 77.8)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (24.7, NE)	46.7 (16.1, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.925	
	95% CI	0.733, 1.167	
	p-value	0.5090	
	Odds Ratio	0.970	
	95% CI	0.746, 1.261	
	p-value	0.8178	
	Relative Risk	0.976	
95% CI	0.795, 1.199		
p-value	0.8178		
Risk Difference	-0.005		
95% CI	-0.050, 0.040		
p-value	0.8178		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 4.8)	33 ( 5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	621 ( 95.2)	617 ( 94.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.790	
	95% CI	0.481, 1.295	
	p-value	0.3482	
	Odds Ratio	0.933	
	95% CI	0.565, 1.543	
	p-value	0.7880	
	Relative Risk	0.937	
95% CI	0.581, 1.511		
p-value	0.7880		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.027, 0.020		
p-value	0.7879		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Febrile neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	48 ( 7.4)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	602 ( 92.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.705, 1.552	
	p-value	0.8225	
	Odds Ratio	1.064	
	95% CI	0.706, 1.604	
	p-value	0.7659	
	Relative Risk	1.059	
	95% CI	0.725, 1.547	
	p-value	0.7659	
	Risk Difference	0.004	
	95% CI	-0.024, 0.033	
	p-value	0.7659	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 2.3)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	637 ( 97.7)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.778	
	95% CI	0.395, 1.531	
	p-value	0.4654	
	Odds Ratio	0.782	
	95% CI	0.394, 1.553	
	p-value	0.4823	
	Relative Risk	0.787	
	95% CI	0.403, 1.535	
	p-value	0.4824	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.024, 0.011	
	p-value	0.4813	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.802	
	95% CI	0.563, 1.142	
	p-value	0.2201	
	Odds Ratio	0.804	
	95% CI	0.555, 1.166	
	p-value	0.2505	
	Relative Risk	0.821	
	95% CI	0.586, 1.150	
	p-value	0.2508	
	Risk Difference	-0.019	
	95% CI	-0.051, 0.013	
	p-value	0.2496	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.840	
	95% CI	0.452, 1.559	
	p-value	0.5791	
	Odds Ratio	1.048	
	95% CI	0.563, 1.953	
	p-value	0.8818	
	Relative Risk	1.047	
95% CI	0.573, 1.912		
p-value	0.8818		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.018, 0.020		
p-value	0.8818		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 2.0)	8 ( 1.2)
Number of censored subjects, n (%)	639 ( 98.0)	642 ( 98.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.147	
95% CI	0.471, 2.790	
p-value	0.7624	
Odds Ratio	1.633	
95% CI	0.672, 3.966	
p-value	0.2790	
Relative Risk	1.620	
95% CI	0.676, 3.882	
p-value	0.2793	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.006, 0.021	
p-value	0.2740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 5.2)	34 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	618 ( 94.8)	616 ( 94.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.909	
95% CI	0.564, 1.466	
p-value	0.6958	
Odds Ratio	0.997	
95% CI	0.612, 1.624	
p-value	0.9896	
Relative Risk	0.997	
95% CI	0.628, 1.584	
p-value	0.9896	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.024, 0.024	
p-value	0.9896	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	30 ( 4.6)	31 ( 4.8)
Number of censored subjects, n (%)	622 ( 95.4)	619 ( 95.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.856	
95% CI	0.517, 1.417	
p-value	0.5456	
Odds Ratio	0.963	
95% CI	0.576, 1.610	
p-value	0.8860	
Relative Risk	0.965	
95% CI	0.591, 1.575	
p-value	0.8860	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.025, 0.021	
p-value	0.8859	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.845	
95% CI	0.371, 1.921	
p-value	0.6873	
Odds Ratio	0.912	
95% CI	0.400, 2.083	
p-value	0.8276	
Relative Risk	0.914	
95% CI	0.406, 2.056	
p-value	0.8276	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.016, 0.013	
p-value	0.8276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	94 ( 14.4)	78 ( 12.0)
	Number of censored subjects, n (%)	558 ( 85.6)	572 ( 88.0)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.054	
	95% CI	0.779, 1.426	
	p-value	0.7334	
	Odds Ratio	1.235	
	95% CI	0.895, 1.705	
	p-value	0.1983	
	Relative Risk	1.201	
95% CI	0.908, 1.589		
p-value	0.1987		
Risk Difference	0.024		
95% CI	-0.013, 0.061		
p-value	0.1974		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 3.2)	22 ( 3.4)
	Number of censored subjects, n (%)	631 ( 96.8)	628 ( 96.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.867	
	95% CI	0.475, 1.583	
	p-value	0.6420	
	Odds Ratio	0.950	
	95% CI	0.517, 1.745	
	p-value	0.8687	
	Relative Risk	0.952	
	95% CI	0.529, 1.713	
p-value	0.8687		
Risk Difference	-0.002		
95% CI	-0.021, 0.018		
p-value	0.8687		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Infections and infestations - PT:Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.022	
	95% CI	0.470, 2.225	
	p-value	0.9561	
	Odds Ratio	1.167	
	95% CI	0.535, 2.542	
	p-value	0.6981	
	Relative Risk	1.163	
95% CI	0.542, 2.495		
p-value	0.6981		
Risk Difference	0.003		
95% CI	-0.012, 0.018		
p-value	0.6977		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE (52.8, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.673	
	95% CI	0.353, 1.284	
	p-value	0.2268	
	Odds Ratio	0.894	
	95% CI	0.469, 1.707	
	p-value	0.7348	
	Relative Risk	0.897	
95% CI	0.479, 1.680		
p-value	0.7348		
Risk Difference	-0.003		
95% CI	-0.021, 0.015		
p-value	0.7347		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	213 ( 32.7)	207 ( 31.8)
	Number of censored subjects, n (%)	439 ( 67.3)	443 ( 68.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	2.8 ( 1.8, 4.9)	2.4 ( 1.6, 4.4)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.984	
	95% CI	0.812, 1.191	
	p-value	0.8653	
	Odds Ratio	1.038	
	95% CI	0.823, 1.310	
	p-value	0.7509	
	Relative Risk	1.026	
95% CI	0.876, 1.201		
p-value	0.7509		
Risk Difference	0.008		
95% CI	-0.043, 0.059		
p-value	0.7509		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.566	
	95% CI	0.739, 3.320	
	p-value	0.2379	
	Odds Ratio	1.649	
	95% CI	0.773, 3.520	
	p-value	0.1958	
	Relative Risk	1.631	
	95% CI	0.777, 3.427	
	p-value	0.1962	
	Risk Difference	0.011	
	95% CI	-0.005, 0.027	
	p-value	0.1910	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	7 ( 1.1)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	643 ( 98.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.296	
	95% CI	0.957, 5.508	
	p-value	0.0555	
	Odds Ratio	2.608	
	95% CI	1.082, 6.287	
	p-value	0.0327	
	Relative Risk	2.564	
	95% CI	1.078, 6.096	
	p-value	0.0332	
	Risk Difference	0.017	
	95% CI	0.002, 0.032	
	p-value	0.0265	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Blood alkaline phosphatase increased	Number of subjects with events, n (%)	11 ( 1.7)	12 ( 1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	641 ( 98.3)	638 ( 98.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.705	
	95% CI	0.308, 1.610	
	p-value	0.4039	
	Odds Ratio	0.912	
	95% CI	0.400, 2.083	
	p-value	0.8276	
	Relative Risk	0.914	
	95% CI	0.406, 2.056	
	p-value	0.8276	
	Risk Difference	-0.002	
	95% CI	-0.016, 0.013	
	p-value	0.8276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Neutrophil count decreased	Number of subjects with events, n (%)	152 ( 23.3)	140 ( 21.5)
	Number of censored subjects, n (%)	500 ( 76.7)	510 ( 78.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( 3.4, NE)	NE ( 5.9, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.089	
	95% CI	0.866, 1.371	
	p-value	0.4635	
	Odds Ratio	1.107	
	95% CI	0.853, 1.437	
	p-value	0.4429	
	Relative Risk	1.082	
95% CI	0.884, 1.325		
p-value	0.4430		
Risk Difference	0.018		
95% CI	-0.028, 0.063		
p-value	0.4426		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:Weight increased		
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 2.1)	8 ( 1.2)
Number of censored subjects, n (%)	638 ( 97.9)	642 ( 98.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.455	
95% CI	0.607, 3.486	
p-value	0.3977	
Odds Ratio	1.761	
95% CI	0.734, 4.227	
p-value	0.2053	
Relative Risk	1.745	
95% CI	0.737, 4.130	
p-value	0.2056	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.005, 0.023	
p-value	0.1991	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Investigations - PT:White blood cell count decreased	Number of subjects with events, n (%)	110 ( 16.9)	97 ( 14.9)
	Number of censored subjects, n (%)	542 ( 83.1)	553 ( 85.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.120	
	95% CI	0.853, 1.472	
	p-value	0.4133	
	Odds Ratio	1.157	
	95% CI	0.859, 1.558	
	p-value	0.3367	
	Relative Risk	1.131	
	95% CI	0.880, 1.452	
	p-value	0.3369	
	Risk Difference	0.019	
	95% CI	-0.020, 0.059	
	p-value	0.3363	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 8.6)	68 ( 10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	596 ( 91.4)	582 ( 89.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.736	
	95% CI	0.516, 1.051	
	p-value	0.0906	
	Odds Ratio	0.804	
	95% CI	0.555, 1.166	
	p-value	0.2505	
	Relative Risk	0.821	
95% CI	0.586, 1.150		
p-value	0.2508		
Risk Difference	-0.019		
95% CI	-0.051, 0.013		
p-value	0.2496		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 2.8)	24 ( 3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	634 ( 97.2)	626 ( 96.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.618	
	95% CI	0.333, 1.147	
	p-value	0.1237	
	Odds Ratio	0.741	
	95% CI	0.398, 1.378	
	p-value	0.3431	
	Relative Risk	0.748	
95% CI	0.410, 1.364		
p-value	0.3433		
Risk Difference	-0.009		
95% CI	-0.029, 0.010		
p-value	0.3414		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)	
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT:Hyponatraemia	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	9 ( 1.4)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	641 ( 98.6)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.262	
	95% CI	0.531, 3.001	
	p-value	0.5971	
	Odds Ratio	1.335	
	95% CI	0.559, 3.191	
	p-value	0.5152	
	Relative Risk	1.329	
	95% CI	0.564, 3.133	
	p-value	0.5153	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.009, 0.018	
	p-value	0.5137	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 7.8)	55 ( 8.5)
	Number of censored subjects, n (%)	601 ( 92.2)	595 ( 91.5)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.768	
	95% CI	0.523, 1.127	
	p-value	0.1764	
	Odds Ratio	0.918	
	95% CI	0.617, 1.366	
	p-value	0.6732	
	Relative Risk	0.924	
95% CI	0.642, 1.332		
p-value	0.6732		
Risk Difference	-0.006		
95% CI	-0.036, 0.023		
p-value	0.6731		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Back pain	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.933	
	95% CI	0.410, 2.126	
	p-value	0.8699	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
95% CI	0.483, 2.447		
p-value	0.8392		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	8 ( 1.2)	19 ( 2.9)
	Number of censored subjects, n (%)	644 ( 98.8)	631 ( 97.1)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.349	
	95% CI	0.152, 0.800	
	p-value	0.0094	
	Odds Ratio	0.413	
	95% CI	0.179, 0.949	
	p-value	0.0373	
	Relative Risk	0.420	
95% CI	0.185, 0.952		
p-value	0.0377		
Risk Difference	-0.017		
95% CI	-0.032, -0.001		
p-value	0.0316		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 4.1)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	625 ( 95.9)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.768	
	95% CI	0.873, 3.581	
	p-value	0.1086	
	Odds Ratio	2.510	
	95% CI	1.234, 5.103	
	p-value	0.0111	
	Relative Risk	2.447	
95% CI	1.224, 4.891		
p-value	0.0113		
Risk Difference	0.024		
95% CI	0.006, 0.043		
p-value	0.0085		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	42 ( 6.4)	33 ( 5.1)
	Number of censored subjects, n (%)	610 ( 93.6)	617 ( 94.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.063	
	95% CI	0.671, 1.684	
	p-value	0.7942	
	Odds Ratio	1.287	
	95% CI	0.805, 2.059	
	p-value	0.2917	
	Relative Risk	1.269	
	95% CI	0.815, 1.976	
p-value	0.2919		
Risk Difference	0.014		
95% CI	-0.012, 0.039		
p-value	0.2903		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade  $\geq 3$  by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Nervous system disorders - PT:Syncope	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 1.8)	11 ( 1.7)
	Number of censored subjects, n (%)	640 ( 98.2)	639 ( 98.3)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.002	
	95% CI	0.441, 2.279	
	p-value	0.9963	
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.477, 2.487	
	p-value	0.8392	
	Relative Risk	1.088	
95% CI	0.483, 2.447		
p-value	0.8392		
Risk Difference	0.001		
95% CI	-0.013, 0.016		
p-value	0.8392		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 5.2)	33 ( 5.1)
Number of censored subjects, n (%)	618 ( 94.8)	617 ( 94.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.801	
95% CI	0.494, 1.300	
p-value	0.3689	
Odds Ratio	1.029	
95% CI	0.629, 1.682	
p-value	0.9104	
Relative Risk	1.027	
95% CI	0.644, 1.638	
p-value	0.9104	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.023, 0.025	
p-value	0.9104	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 3.7)	31 ( 4.8)
	Number of censored subjects, n (%)	628 ( 96.3)	619 ( 95.2)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.652	
	95% CI	0.381, 1.117	
	p-value	0.1166	
	Odds Ratio	0.763	
	95% CI	0.443, 1.315	
	p-value	0.3303	
	Relative Risk	0.772	
95% CI	0.458, 1.300		
p-value	0.3305		
Risk Difference	-0.011		
95% CI	-0.033, 0.011		
p-value	0.3289		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 3.1)	4 ( 0.6)
	Number of censored subjects, n (%)	632 ( 96.9)	646 ( 99.4)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	4.644	
	95% CI	1.584, 13.617	
	p-value	0.0021	
	Odds Ratio	5.111	
	95% CI	1.737, 15.036	
	p-value	0.0030	
	Relative Risk	4.985	
	95% CI	1.713, 14.503	
p-value	0.0032		
Risk Difference	0.025		
95% CI	0.010, 0.039		
p-value	0.0009		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 8.0)	28 ( 4.3)
	Number of censored subjects, n (%)	600 ( 92.0)	622 ( 95.7)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.563	
	95% CI	0.984, 2.482	
	p-value	0.0565	
	Odds Ratio	1.925	
	95% CI	1.200, 3.089	
	p-value	0.0066	
	Relative Risk	1.851	
	95% CI	1.185, 2.893	
p-value	0.0068		
Risk Difference	0.037		
95% CI	0.011, 0.063		
p-value	0.0057		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.

95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data Final  
 Study population  
 Table 3.3.3  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm)  
 (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1		Darolutamide (N=652)	Placebo (N=650)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 6.6)	20 ( 3.1)
	Number of censored subjects, n (%)	609 ( 93.4)	630 ( 96.9)
	Time to Event (Month)		
	25%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Median (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	75%-ile (95%-CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.813	
	95% CI	1.063, 3.091	
	p-value	0.0266	
	Odds Ratio	2.224	
	95% CI	1.293, 3.824	
	p-value	0.0038	
	Relative Risk	2.143	
95% CI	1.275, 3.603		
p-value	0.0040		
Risk Difference	0.035		
95% CI	0.012, 0.058		
p-value	0.0030		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.  
 95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Median in months based on Kaplan-Meier estimate. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model, without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Bone pain	Extent of Disease (eCRF)						0.3702
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	0/ 23 ( 0.0)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	6/518 ( 1.2)	18/518 ( 3.5)	0.278	( 0.110, 0.704)	0.0040	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	1/117 ( 0.9)	1.775	( 0.158, 19.921)	0.6376	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.1508
	ALP < ULN	2/290 ( 0.7)	1/288 ( 0.3)	1.713	( 0.153, 19.129)	0.6582	
	ALP >= ULN	6/362 ( 1.7)	18/362 ( 5.0)	0.256	( 0.101, 0.650)	0.0021	
	Age (years)						0.9602
	<65	4/243 ( 1.6)	10/232 ( 4.3)	0.317	( 0.099, 1.015)	0.0414	
	65-74	3/303 ( 1.0)	7/305 ( 2.3)	0.382	( 0.098, 1.484)	0.1489	
	>=75	1/106 ( 0.9)	2/113 ( 1.8)	0.285	( 0.025, 3.272)	0.2855	
	Race						0.9183
	White	5/345 ( 1.4)	10/331 ( 3.0)	0.387	( 0.131, 1.141)	0.0746	
	Asian	2/232 ( 0.9)	7/243 ( 2.9)	0.266	( 0.055, 1.287)	0.0773	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	0.620	( 0.036, 10.735)	0.7406	
	Other or not reported	0/ 49 ( 0.0)	1/ 48 ( 2.1)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.9705
	North America	1/125 ( 0.8)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Asia Pacific	2/230 ( 0.9)	7/242 ( 2.9)	0.269	( 0.056, 1.301)	0.0801	
	Rest of the World	5/297 ( 1.7)	12/291 ( 4.1)	0.320	( 0.112, 0.917)	0.0256	
	PSA at Baseline						0.9233
	PSA < median	1/316 ( 0.3)	3/333 ( 0.9)	0.336	( 0.035, 3.231)	0.3213	
	PSA >= median	7/336 ( 2.1)	16/316 ( 5.1)	0.322	( 0.131, 0.789)	0.0092	
	ECOG at Baseline						0.4571
	0	4/466 ( 0.9)	7/461 ( 1.5)	0.515	( 0.150, 1.766)	0.2826	
	1	4/186 ( 2.2)	12/187 ( 6.4)	0.240	( 0.077, 0.752)	0.0081	
	Gleason score						0.6444
	<8	1/122 ( 0.8)	4/118 ( 3.4)	0.185	( 0.021, 1.669)	0.0923	
	>=8	6/506 ( 1.2)	14/512 ( 2.7)	0.368	( 0.141, 0.963)	0.0340	
	Metastases at initial diagnosis						0.6113
	Yes	6/559 ( 1.1)	16/562 ( 2.8)	0.318	( 0.124, 0.817)	0.0121	
	No	2/ 86 ( 2.3)	3/ 82 ( 3.7)	0.510	( 0.084, 3.101)	0.4571	
	High volume disease						0.9901
	Yes	7/498 ( 1.4)	19/506 ( 3.8)	0.301	( 0.126, 0.720)	0.0043	
	No	1/154 ( 0.6)	0/144 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Bone pain	High risk disease						0.5635
	Yes	5/453 ( 1.1)	14/457 ( 3.1)	0.297	( 0.106, 0.830)	0.0141	
	No	3/199 ( 1.5)	5/193 ( 2.6)	0.492	( 0.117, 2.071)	0.3233	
	Concomitant statin use						0.6680
	Yes	6/469 ( 1.3)	13/480 ( 2.7)	0.377	( 0.142, 0.999)	0.0417	
	No	2/183 ( 1.1)	6/170 ( 3.5)	0.282	( 0.057, 1.404)	0.0993	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Extent of Disease (eCRF)						0.9999
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	1/ 23 ( 4.3)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	17/518 ( 3.3)	4/518 ( 0.8)	4.017	( 1.349, 11.965)	0.0069	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	2/111 ( 1.8)	0/117 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.8676
	ALP < ULN	9/290 ( 3.1)	2/288 ( 0.7)	4.390	( 0.948, 20.326)	0.0385	
	ALP >= ULN	11/362 ( 3.0)	2/362 ( 0.6)	4.766	( 1.048, 21.670)	0.0261	
	Age (years)						0.6580
	<65	9/243 ( 3.7)	1/232 ( 0.4)	7.509	( 0.947, 59.551)	0.0250	
	65-74	8/303 ( 2.6)	3/305 ( 1.0)	2.591	( 0.686, 9.779)	0.1449	
	>=75	3/106 ( 2.8)	0/113 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Race						0.7133
	White	10/345 ( 2.9)	2/331 ( 0.6)	4.328	( 0.945, 19.829)	0.0397	
	Asian	7/232 ( 3.0)	1/243 ( 0.4)	6.960	( 0.853, 56.795)	0.0353	
	Black or African American	1/ 26 ( 3.8)	1/ 28 ( 3.6)	0.906	( 0.056, 14.631)	0.9444	
	Other or not reported	2/ 49 ( 4.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.8852
	North America	4/125 ( 3.2)	1/117 ( 0.9)	3.422	( 0.381, 30.713)	0.2425	
	Asia Pacific	7/230 ( 3.0)	1/242 ( 0.4)	7.007	( 0.859, 57.164)	0.0345	
	Rest of the World	9/297 ( 3.0)	2/291 ( 0.7)	4.048	( 0.872, 18.799)	0.0534	
	PSA at Baseline						0.2475
	PSA < median	11/316 ( 3.5)	1/333 ( 0.3)	11.023	( 1.422, 85.477)	0.0039	
	PSA >= median	9/336 ( 2.7)	3/316 ( 0.9)	2.544	( 0.684, 9.469)	0.1492	
	ECOG at Baseline						0.6149
	0	17/466 ( 3.6)	3/461 ( 0.7)	5.238	( 1.532, 17.911)	0.0032	
	1	3/186 ( 1.6)	1/187 ( 0.5)	2.824	( 0.293, 27.193)	0.3476	
	Gleason score						0.9873
	<8	3/122 ( 2.5)	0/118 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	>=8	17/506 ( 3.4)	4/512 ( 0.8)	4.069	( 1.366, 12.122)	0.0064	
	Metastases at initial diagnosis						0.6731
	Yes	15/559 ( 2.7)	3/562 ( 0.5)	4.676	( 1.350, 16.198)	0.0074	
	No	3/ 86 ( 3.5)	1/ 82 ( 1.2)	2.625	( 0.271, 25.381)	0.3866	
	High volume disease						0.8720
	Yes	14/498 ( 2.8)	3/506 ( 0.6)	4.202	( 1.202, 14.683)	0.0146	
	No	6/154 ( 3.9)	1/144 ( 0.7)	5.815	( 0.700, 48.283)	0.0644	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.

N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable

Adverse events with missing grade are not included in analysis.

Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.

Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.

p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.

Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).

Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.

Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.

Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data

Final

Study population

Table 3.3.3.1

Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	High risk disease						0.9892
	Yes	14/453 ( 3.1)	4/457 ( 0.9)	3.164	( 1.037, 9.659)	0.0328	
	No	6/199 ( 3.0)	0/193 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Concomitant statin use						0.4990
	Yes	11/469 ( 2.3)	3/480 ( 0.6)	3.447	( 0.957, 12.417)	0.0441	
	No	9/183 ( 4.9)	1/170 ( 0.6)	7.925	( 1.002, 62.665)	0.0198	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Extent of Disease (eCRF)						0.9387
	NON-REGIONAL LYMPH NODES METASTASES ONLY	4/ 23 ( 17.4)	0/ 15 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	BONE METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES	34/518 ( 6.6)	18/518 ( 3.5)	1.603	( 0.902, 2.851)	0.1047	
	VISCERAL METASTASES WITH OR WITHOUT LYMPH NODE METASTASES OR WITH OR WITHOUT BONE METASTASES	5/111 ( 4.5)	2/117 ( 1.7)	2.129	( 0.412, 11.005)	0.3558	
	ALP Stratification Factor (eCRF)						0.5575
	ALP < ULN	22/290 ( 7.6)	9/288 ( 3.1)	2.115	( 0.971, 4.609)	0.0535	
	ALP >= ULN	21/362 ( 5.8)	11/362 ( 3.0)	1.568	( 0.752, 3.270)	0.2264	
	Age (years)						0.1958
	<65	15/243 ( 6.2)	10/232 ( 4.3)	1.175	( 0.525, 2.630)	0.6943	
	65-74	18/303 ( 5.9)	4/305 ( 1.3)	3.973	( 1.341, 11.772)	0.0072	
	>=75	10/106 ( 9.4)	6/113 ( 5.3)	1.472	( 0.528, 4.101)	0.4575	
	Race						0.9009
	White	26/345 ( 7.5)	12/331 ( 3.6)	1.780	( 0.895, 3.540)	0.0956	
	Asian	8/232 ( 3.4)	6/243 ( 2.5)	1.137	( 0.392, 3.296)	0.8135	
	Black or African American	6/ 26 ( 23.1)	2/ 28 ( 7.1)	1.982	( 0.381, 10.318)	0.4088	
	Other or not reported	3/ 49 ( 6.1)	0/ 48 ( 0.0)	NE	( NE, NE)	NE	
	Geographical region						0.4154
	North America	10/125 ( 8.0)	6/117 ( 5.1)	1.155	( 0.414, 3.223)	0.7822	
	Asia Pacific	8/230 ( 3.5)	6/242 ( 2.5)	1.156	( 0.399, 3.349)	0.7896	
	Rest of the World	25/297 ( 8.4)	8/291 ( 2.7)	2.735	( 1.231, 6.080)	0.0101	
	PSA at Baseline						0.6983
	PSA < median	18/316 ( 5.7)	10/333 ( 3.0)	1.586	( 0.729, 3.451)	0.2411	
	PSA >= median	25/336 ( 7.4)	10/316 ( 3.2)	2.001	( 0.957, 4.184)	0.0601	
	ECOG at Baseline						0.2022
	0	30/466 ( 6.4)	11/461 ( 2.4)	2.340	( 1.169, 4.686)	0.0135	
	1	13/186 ( 7.0)	9/187 ( 4.8)	1.128	( 0.479, 2.657)	0.7832	
	Gleason score						0.7769
	<8	10/122 ( 8.2)	5/118 ( 4.2)	1.672	( 0.570, 4.901)	0.3436	
	>=8	31/506 ( 6.1)	13/512 ( 2.5)	2.085	( 1.087, 3.999)	0.0238	
	Metastases at initial diagnosis						0.8045
	Yes	37/559 ( 6.6)	16/562 ( 2.8)	1.982	( 1.099, 3.575)	0.0205	
	No	6/ 86 ( 7.0)	3/ 82 ( 3.7)	1.530	( 0.380, 6.156)	0.5461	
	High volume disease						0.7318
	Yes	28/498 ( 5.6)	14/506 ( 2.8)	1.720	( 0.902, 3.279)	0.0955	
	No	15/154 ( 9.7)	6/144 ( 4.2)	2.024	( 0.782, 5.237)	0.1378	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Table 3.3.3.1  
 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) - Subgroup analysis (safety analysis set)

Final

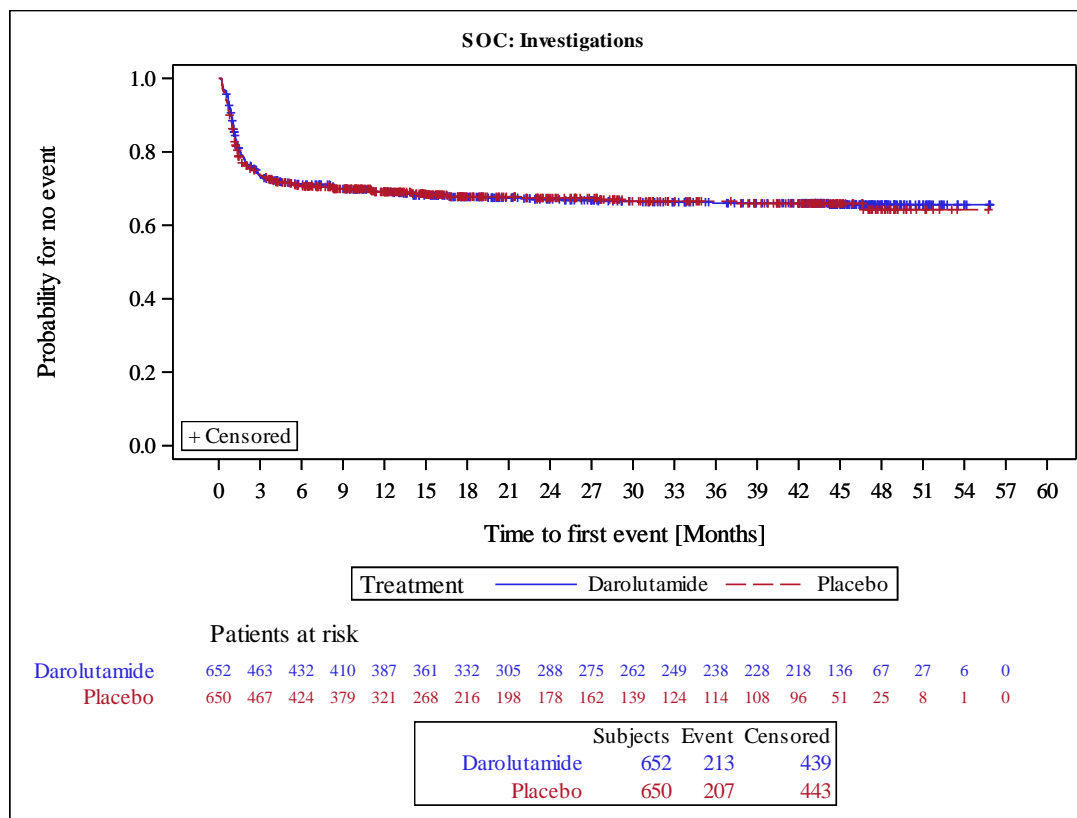
System organ class (SOC) / Preferred term (PT) in MedDRA version 24.1	Subgroup Level	Darolutamide N=652 n/N[s] (%)	Placebo N=650 n/N[s] (%)	Unstratified Analysis			Interaction p-Value
				Hazard Ratio	(95% CI)	p-Value	
SOC: Vascular disorders - PT: Hypertension	High risk disease						0.8463
	Yes	25/453 ( 5.5)	12/457 ( 2.6)	1.823	( 0.913, 3.642)	0.0843	
	No	18/199 ( 9.0)	8/193 ( 4.1)	1.849	( 0.801, 4.268)	0.1434	
	Concomitant statin use						0.7990
	Yes	33/469 ( 7.0)	15/480 ( 3.1)	1.908	( 1.032, 3.528)	0.0360	
	No	10/183 ( 5.5)	5/170 ( 2.9)	1.558	( 0.530, 4.583)	0.4163	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.  
 N: Number of participants, N[s]: Number of participants in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable  
 Adverse events with missing grade are not included in analysis.  
 Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier.  
 Hazard ratio with 95% Wald confidence interval was estimated by Cox regression model without stratification. P-Value for hazard ratio from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates.  
 Subgroup analysis was done for SOC / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test).  
 Effect measures are calculated if each subgroup level comprises at least 10 participants and at least 10 events occurred in one of the subgroup levels.  
 Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data.  
 Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

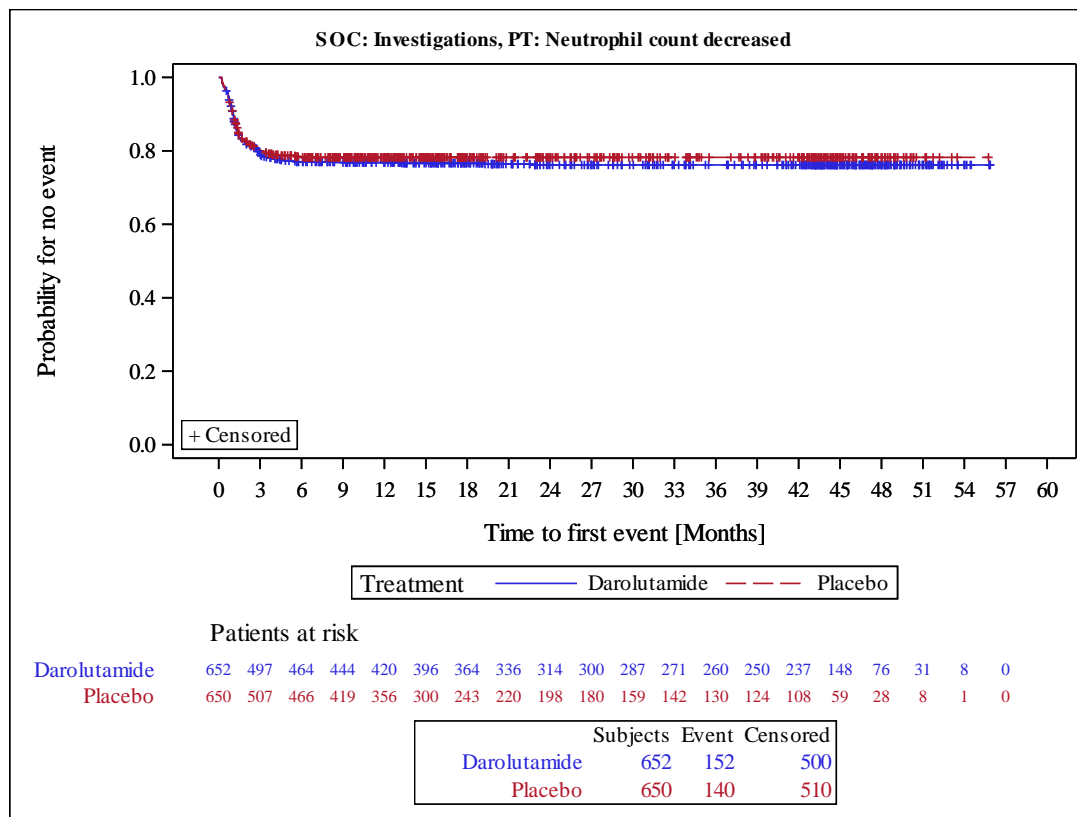


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

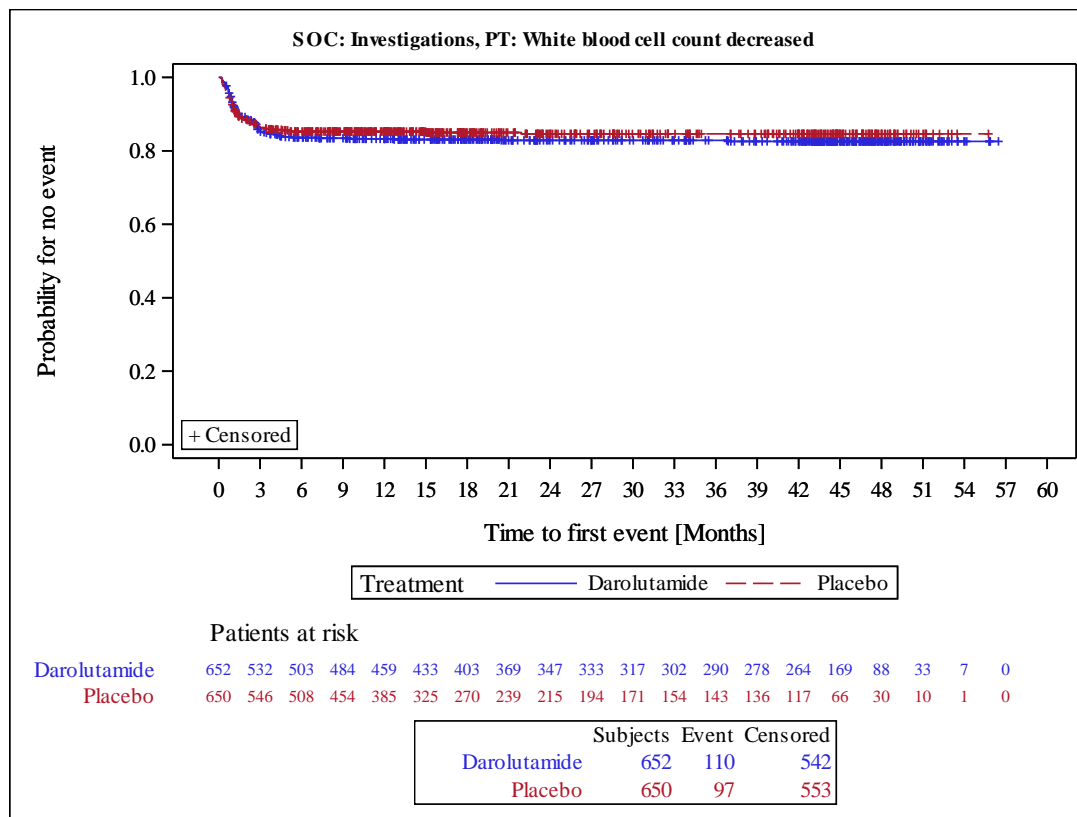


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

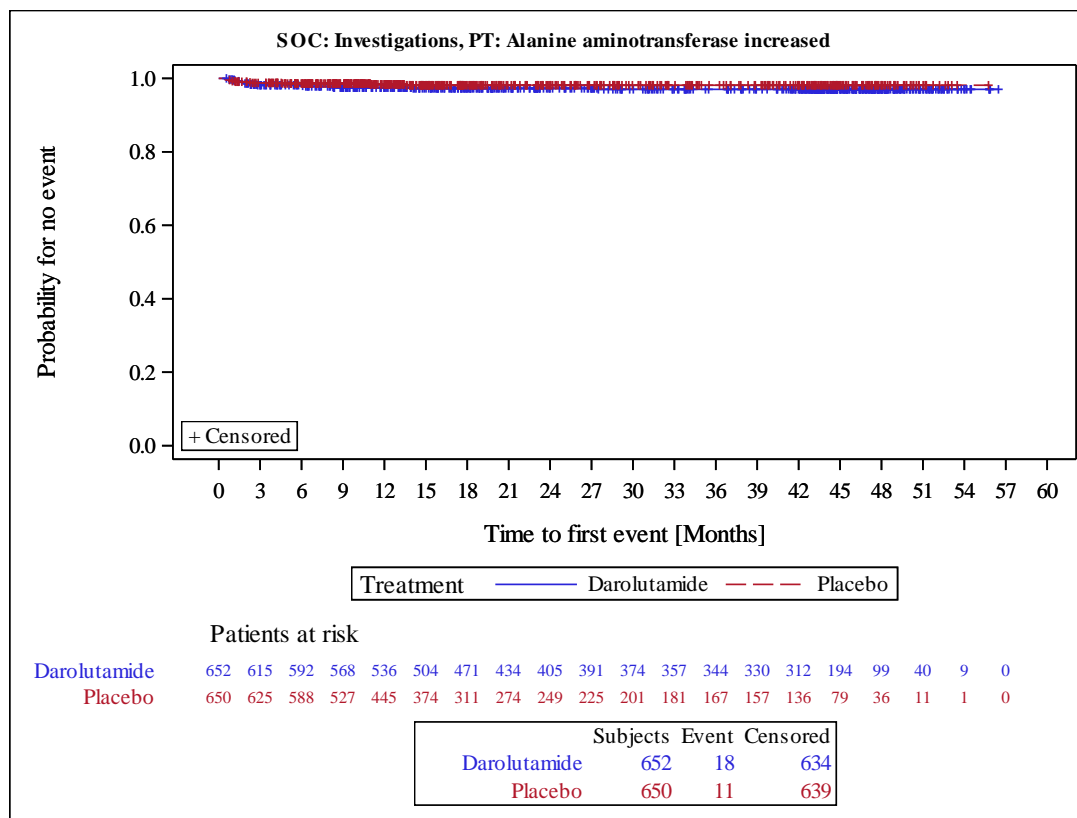


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

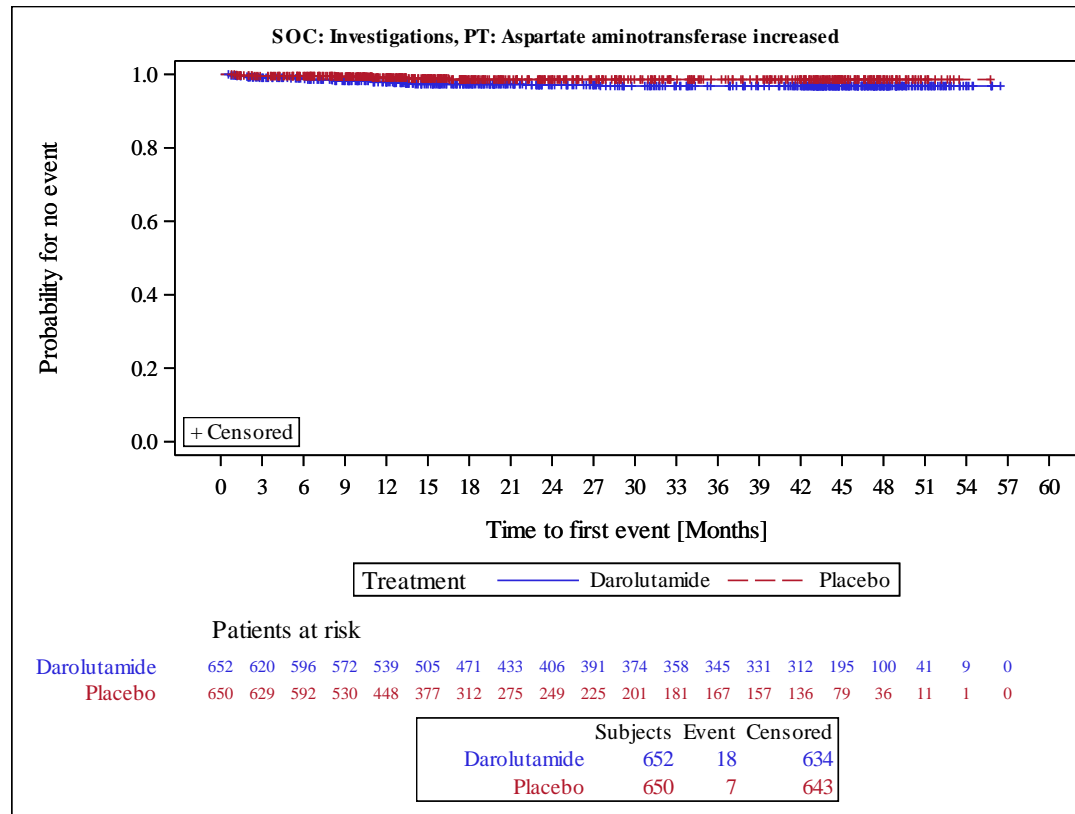


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



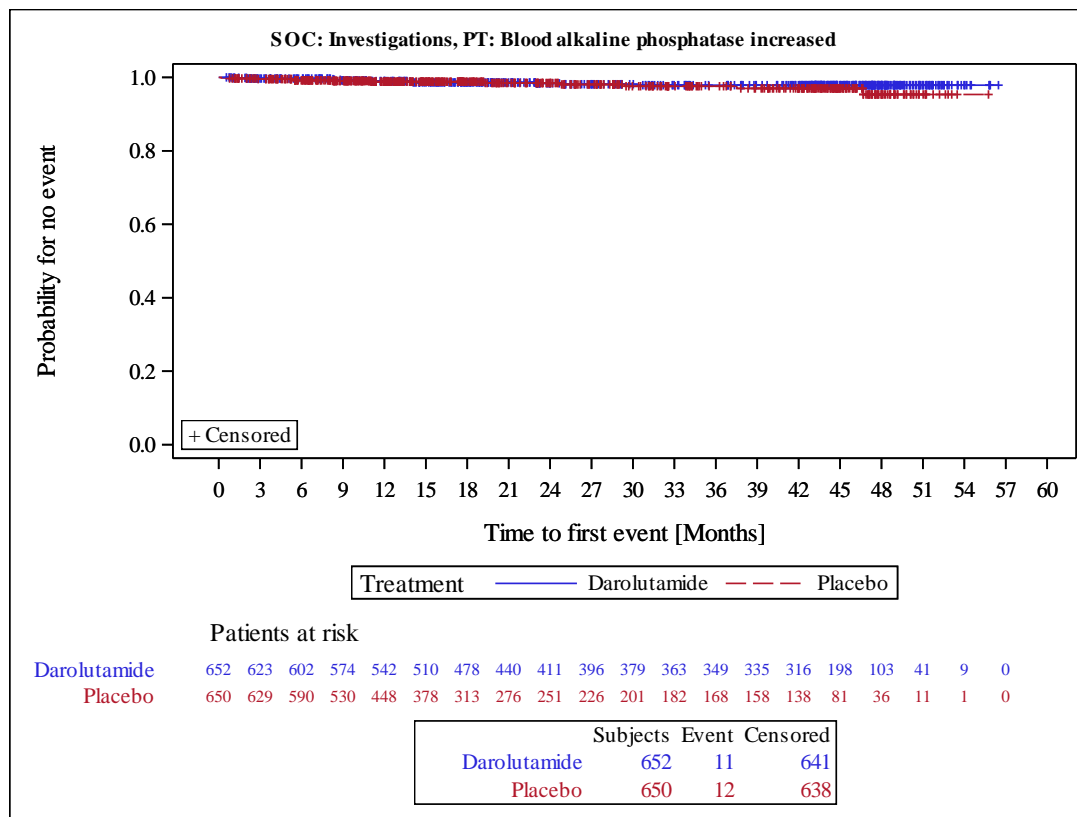
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

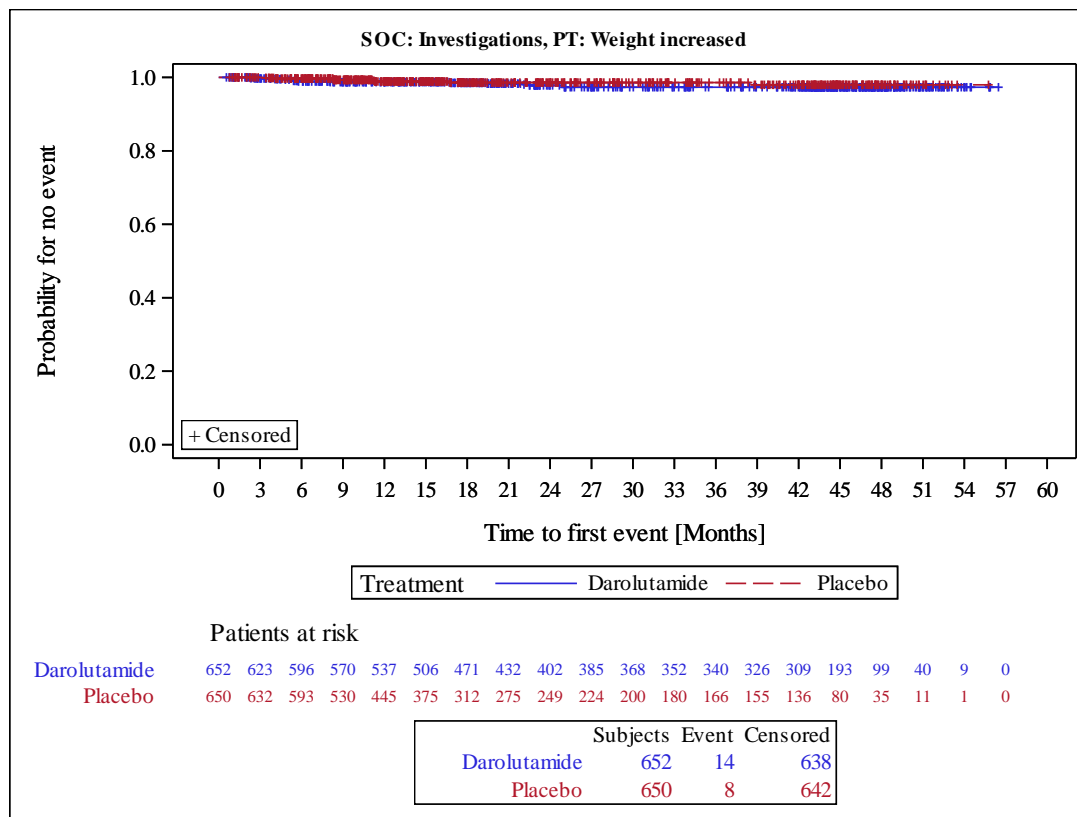


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

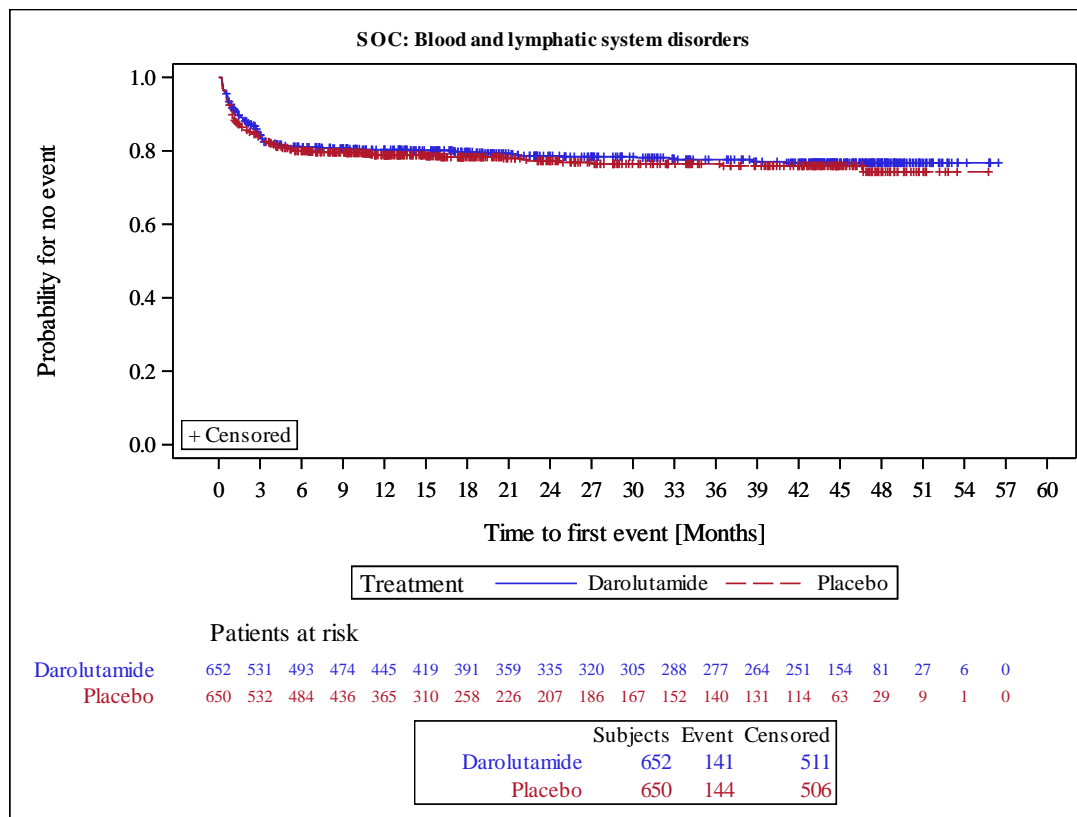


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

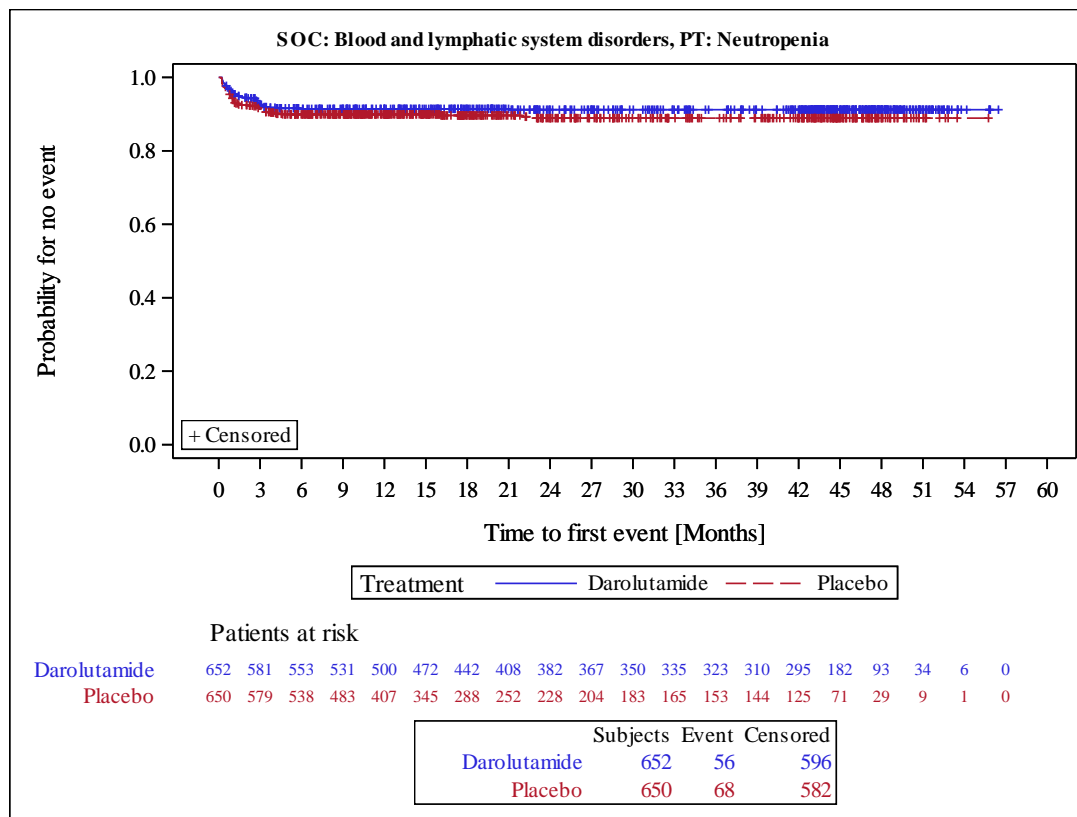


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

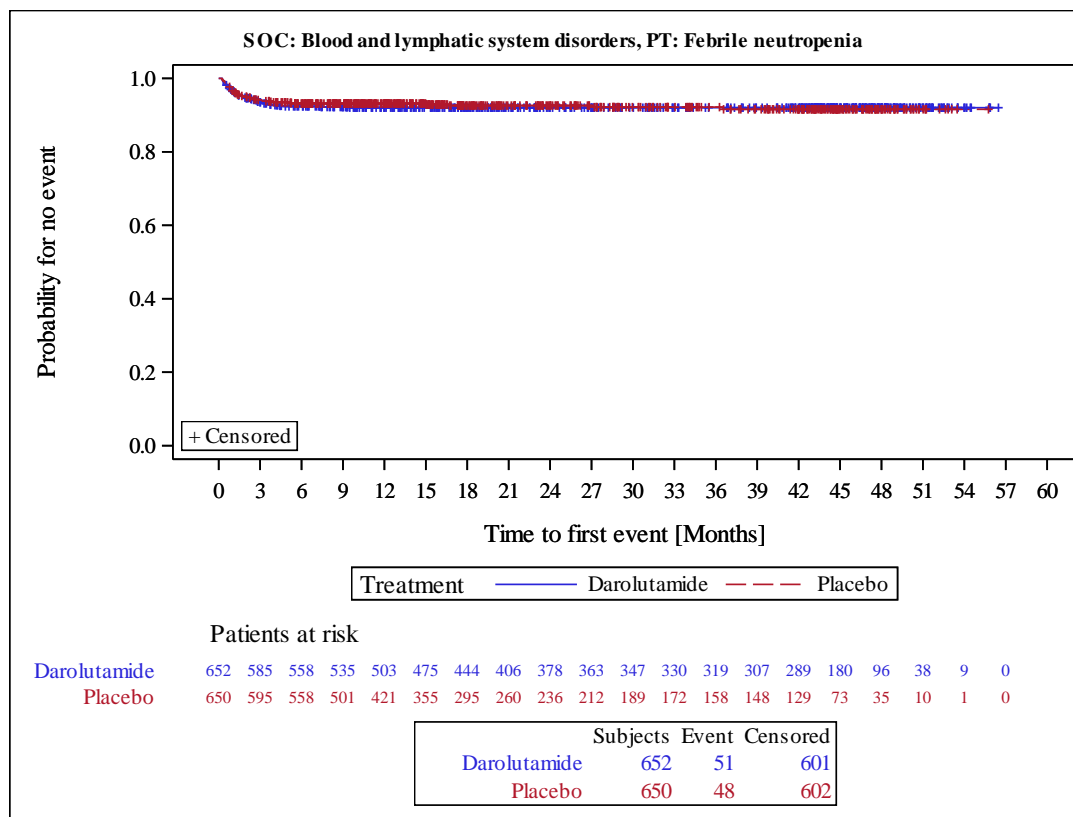


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

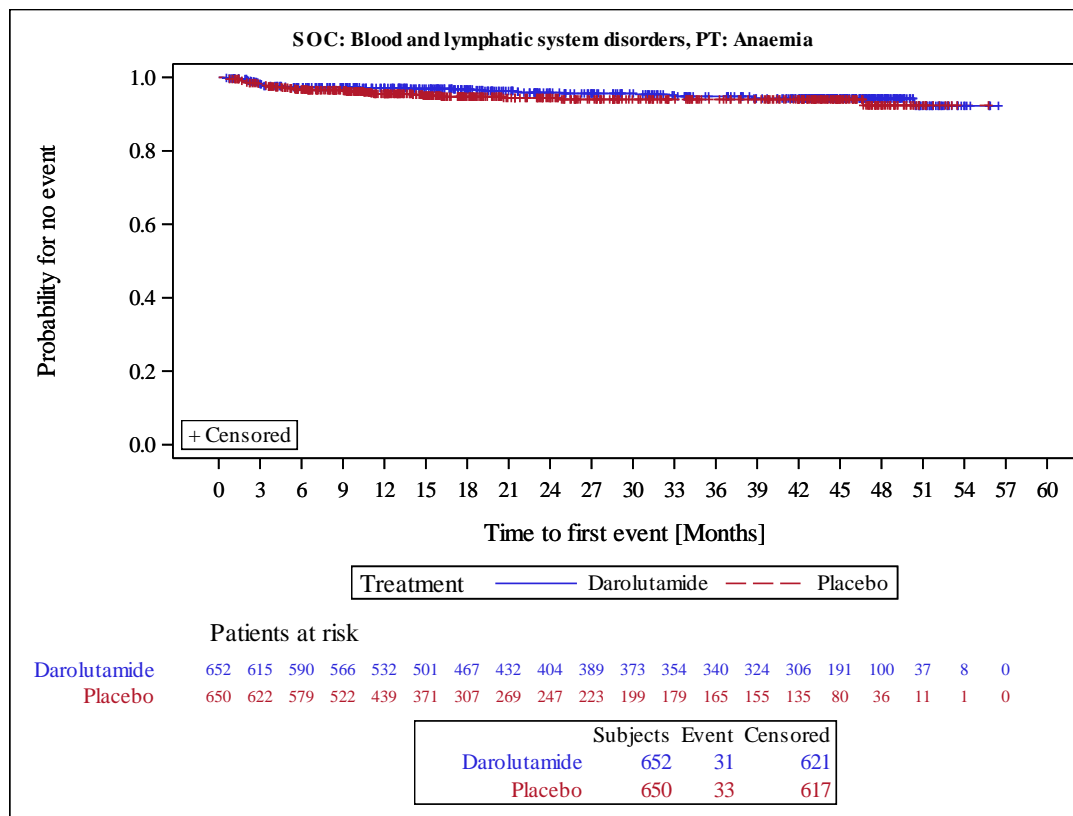


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

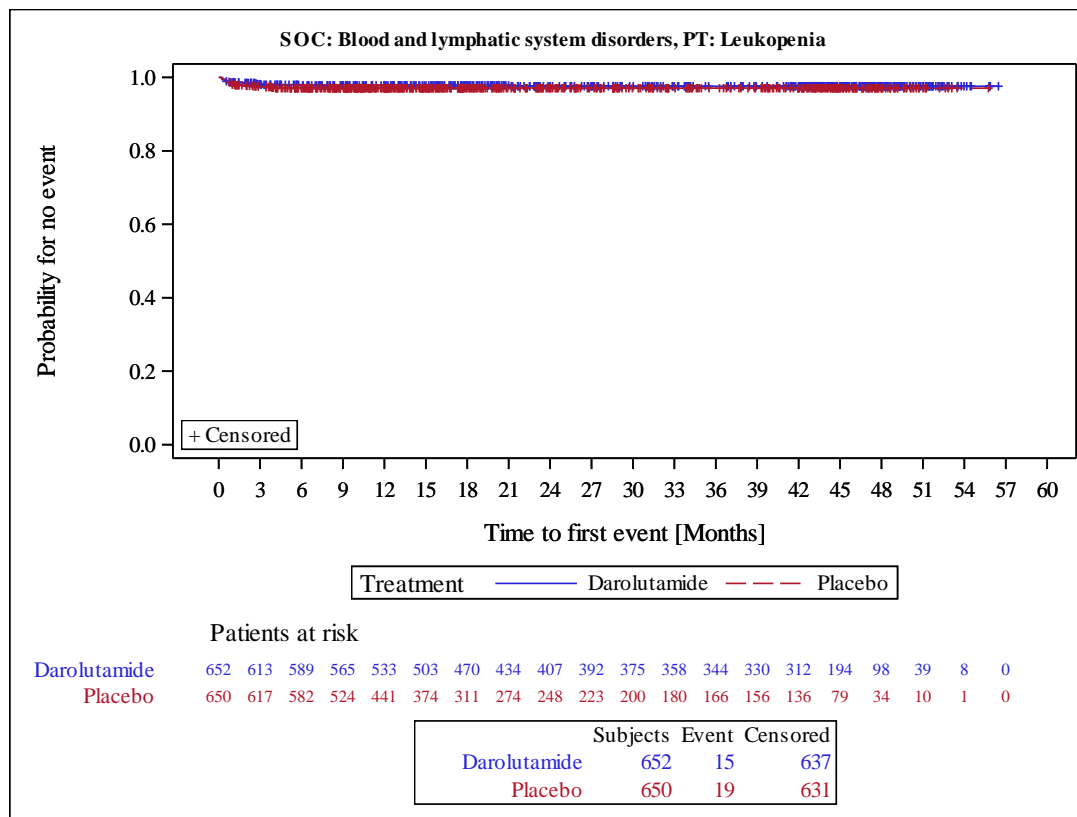


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

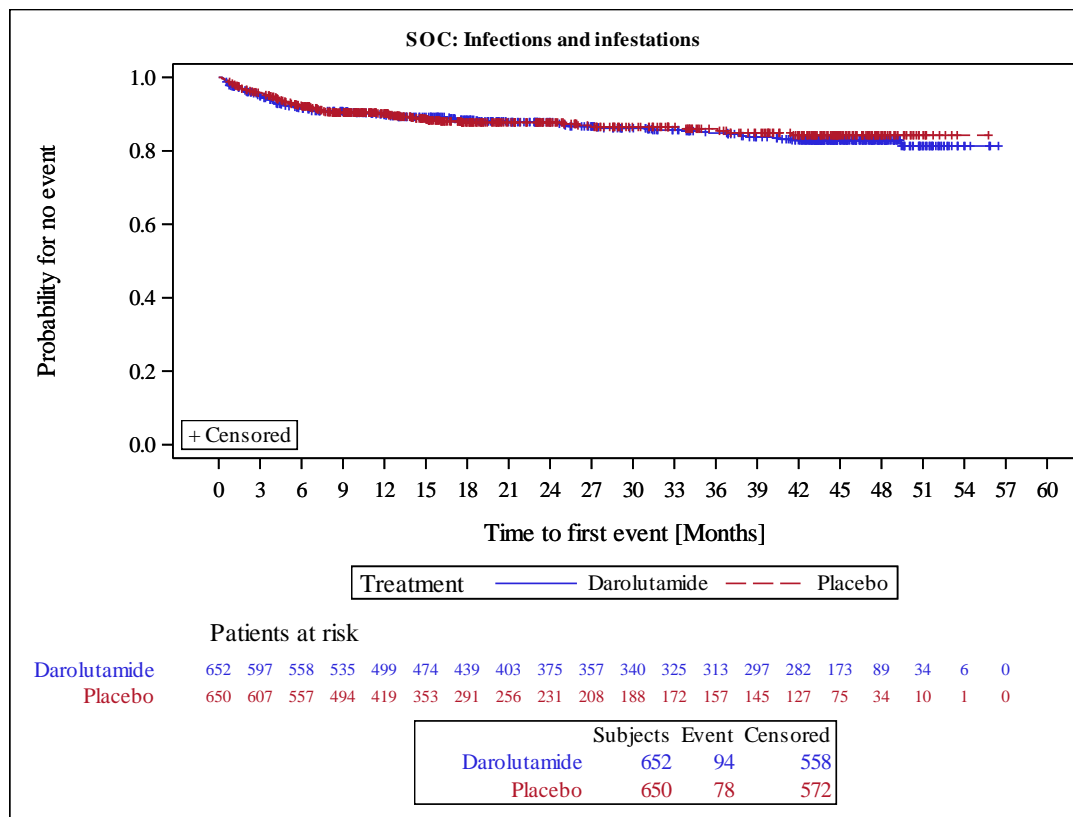


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



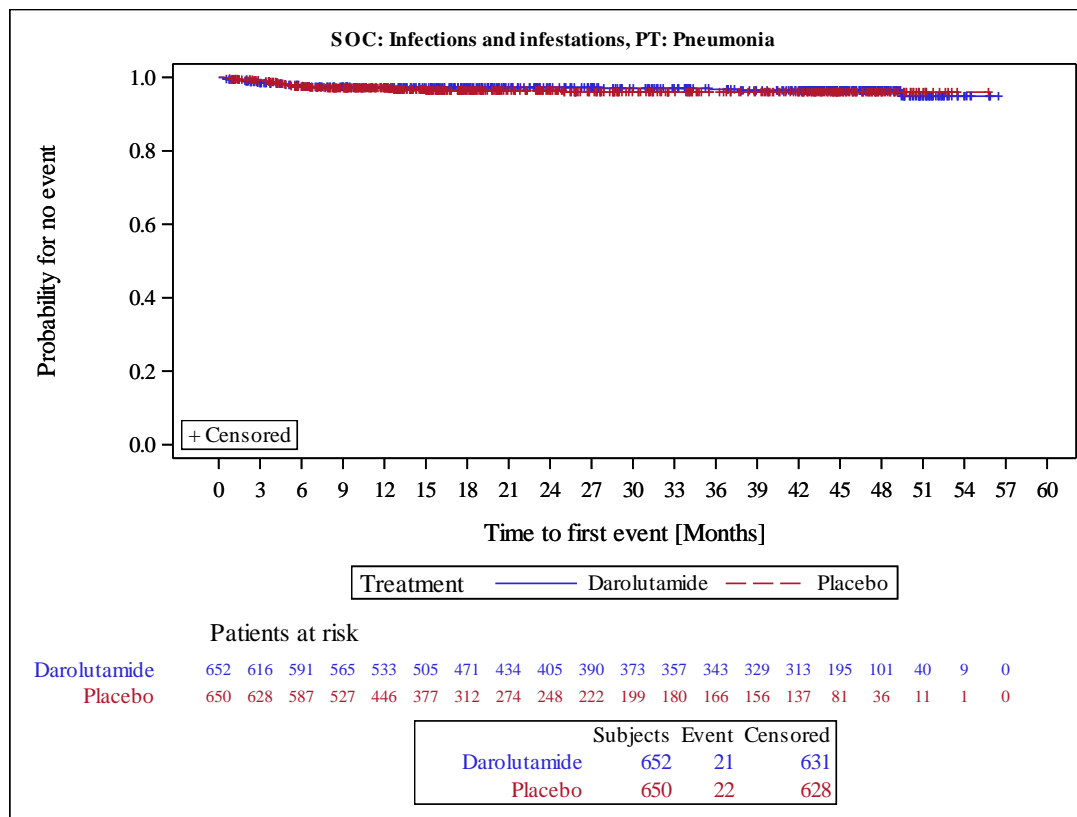
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

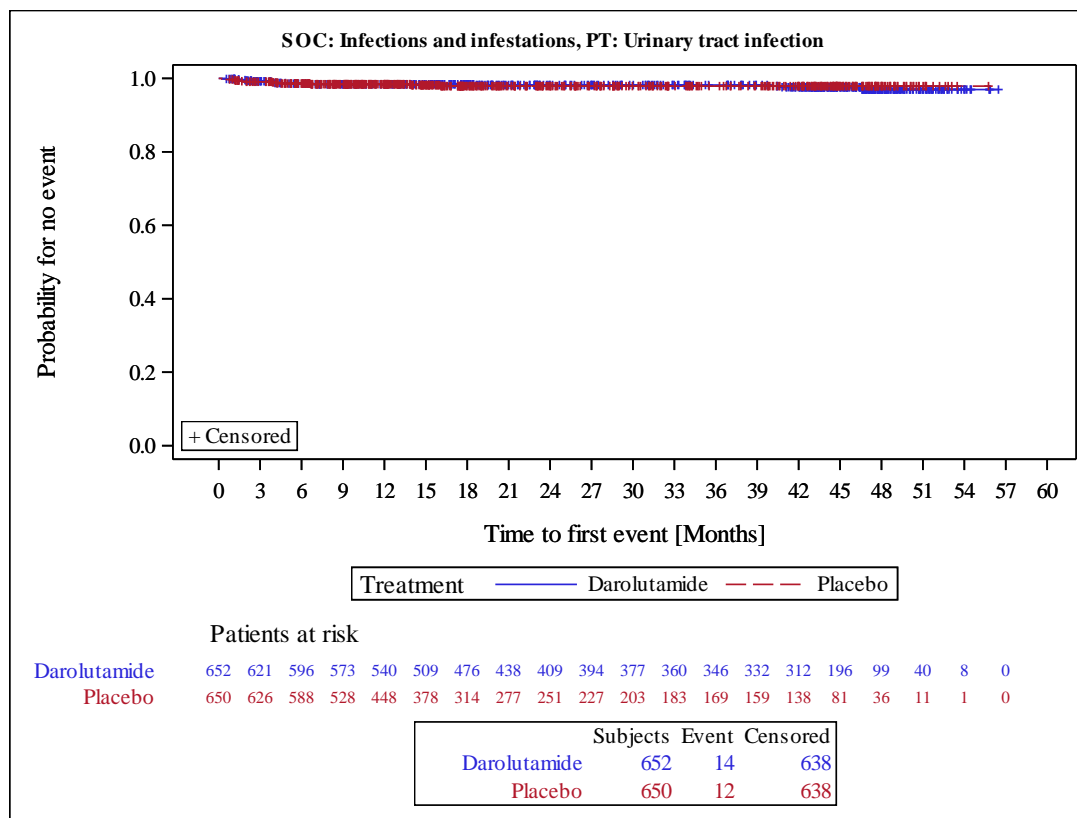


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

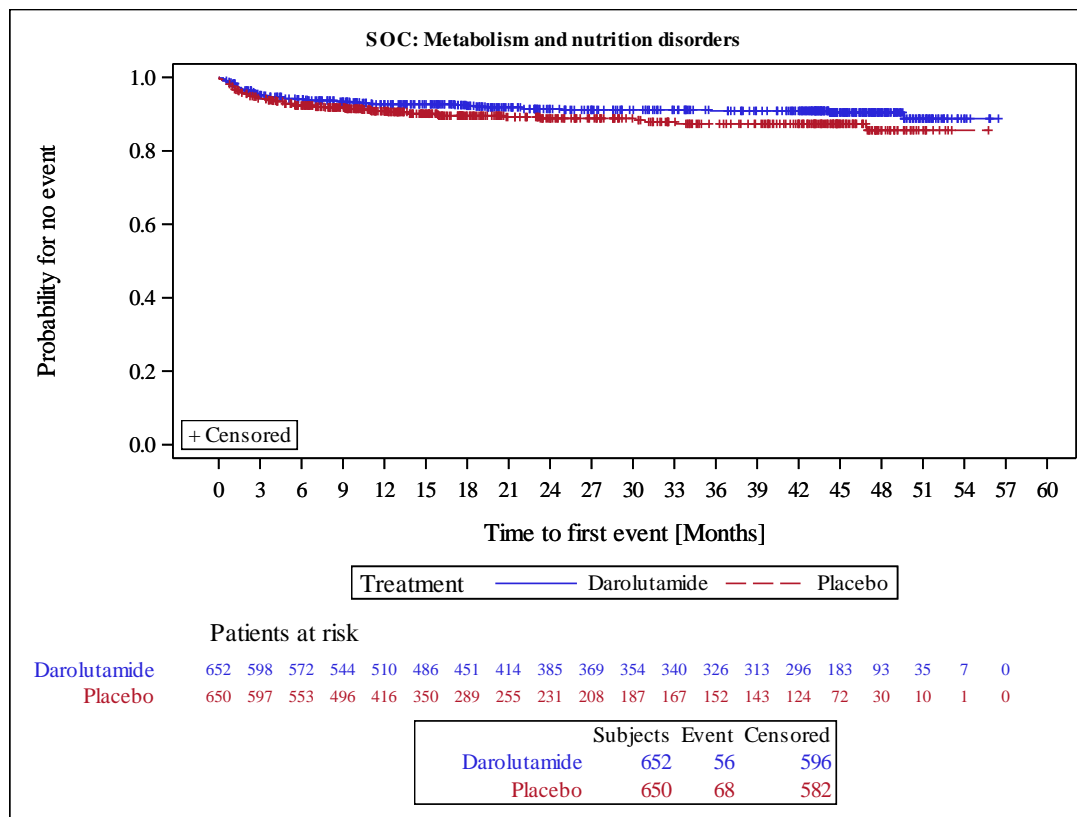


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

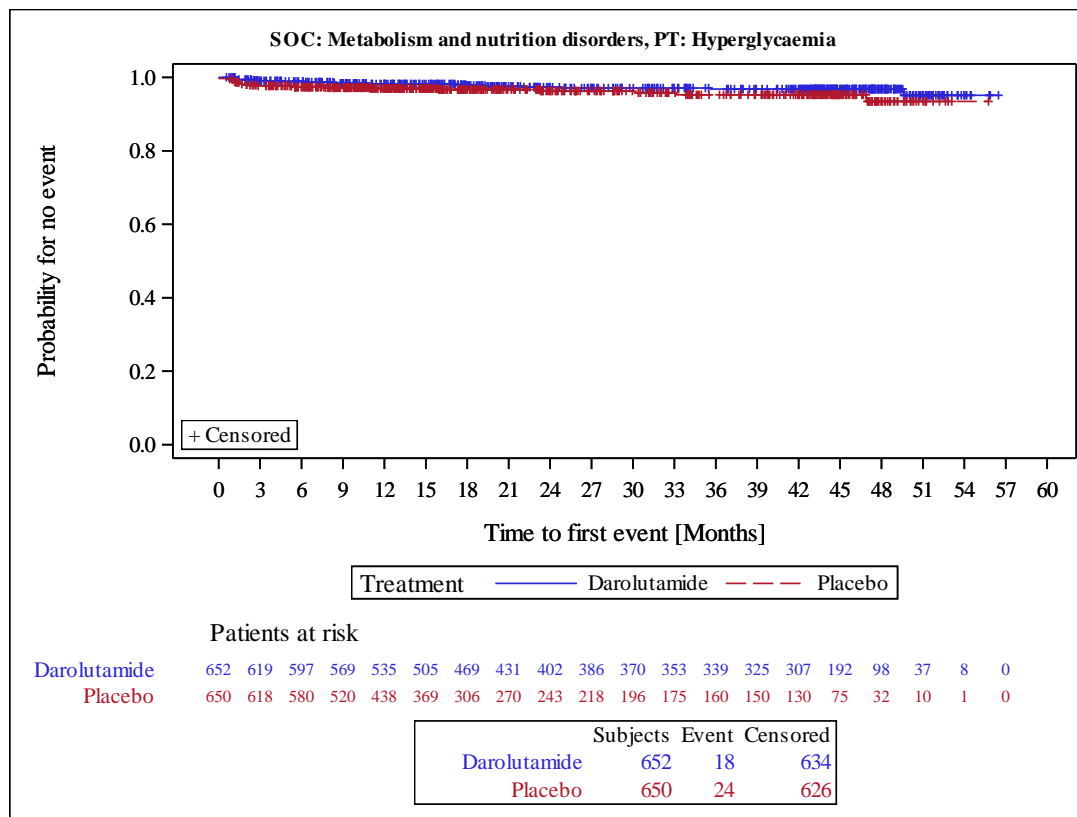


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

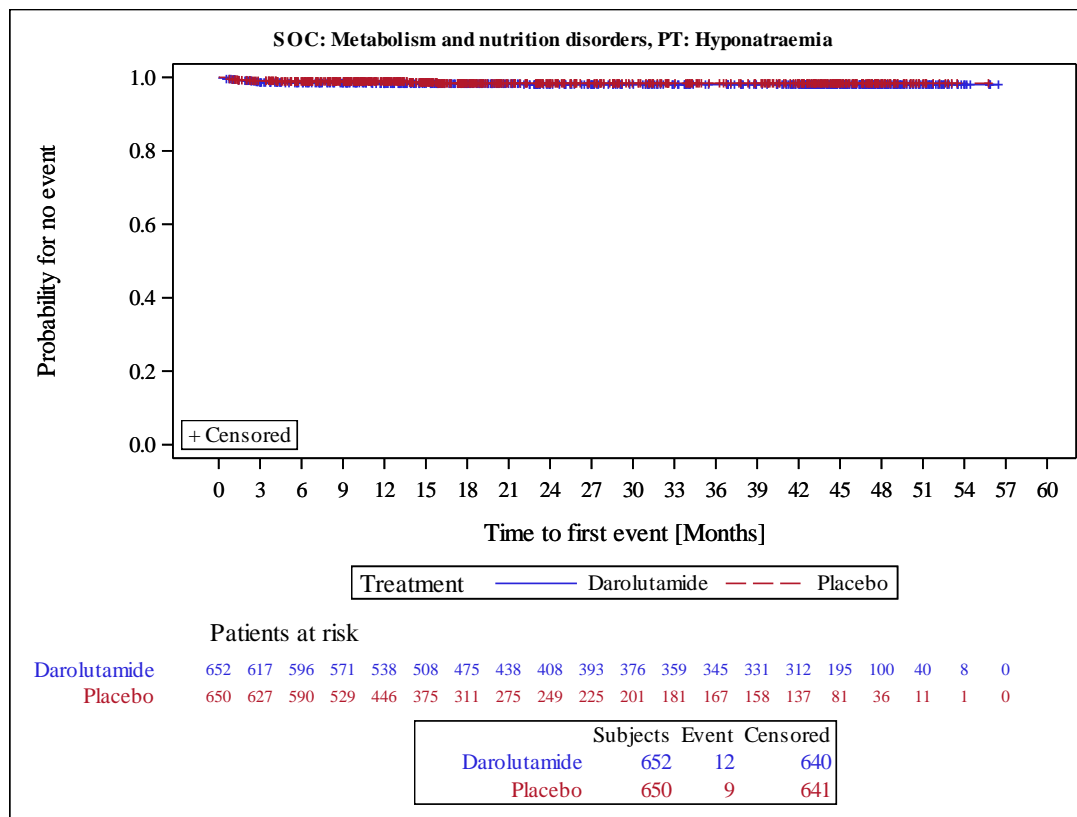


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

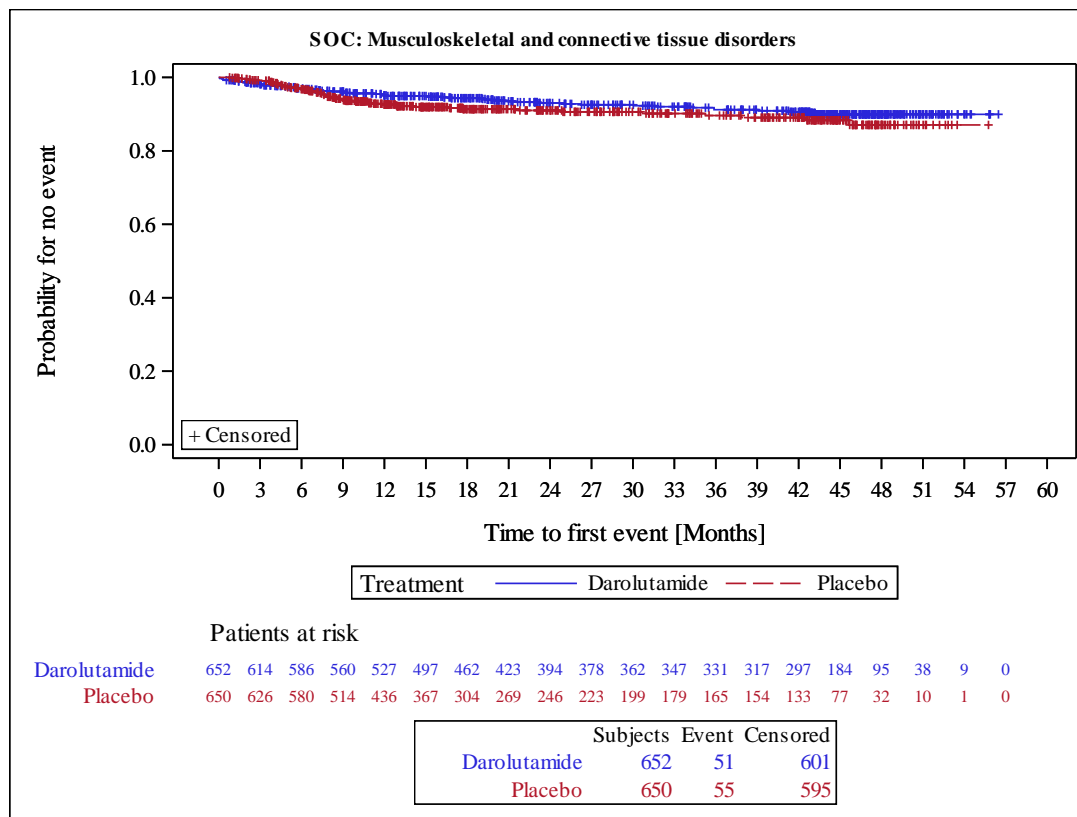


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

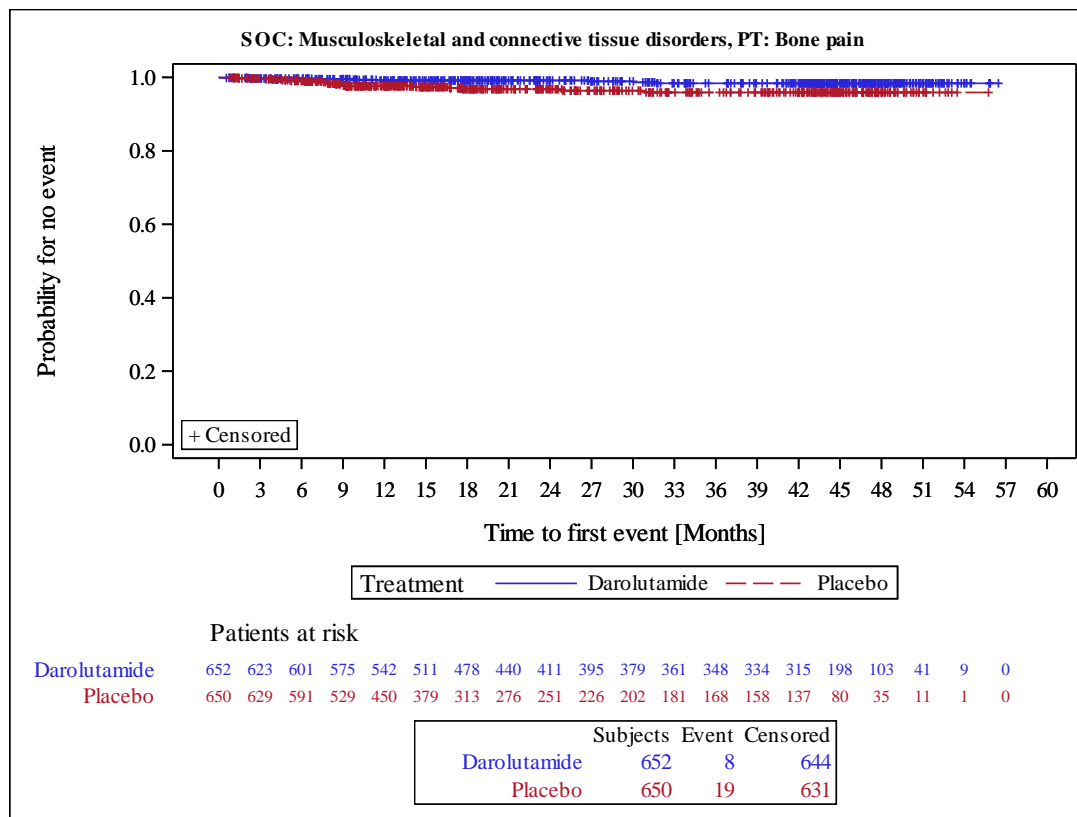


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

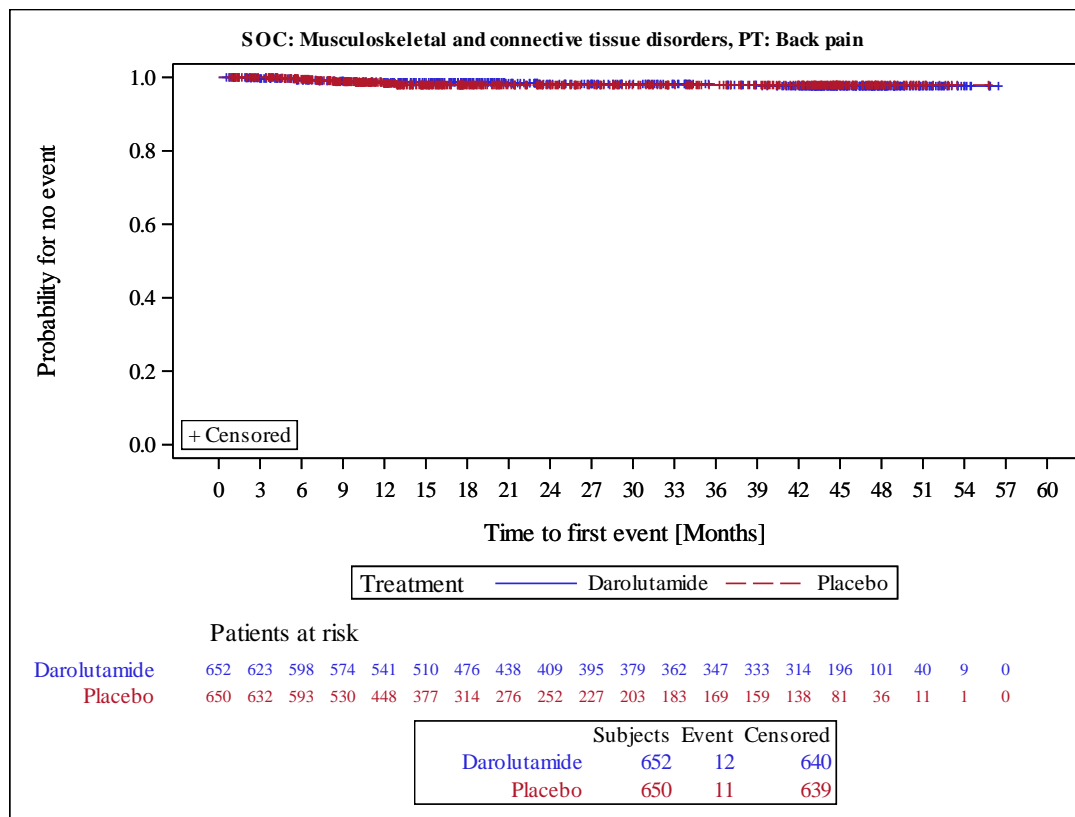


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



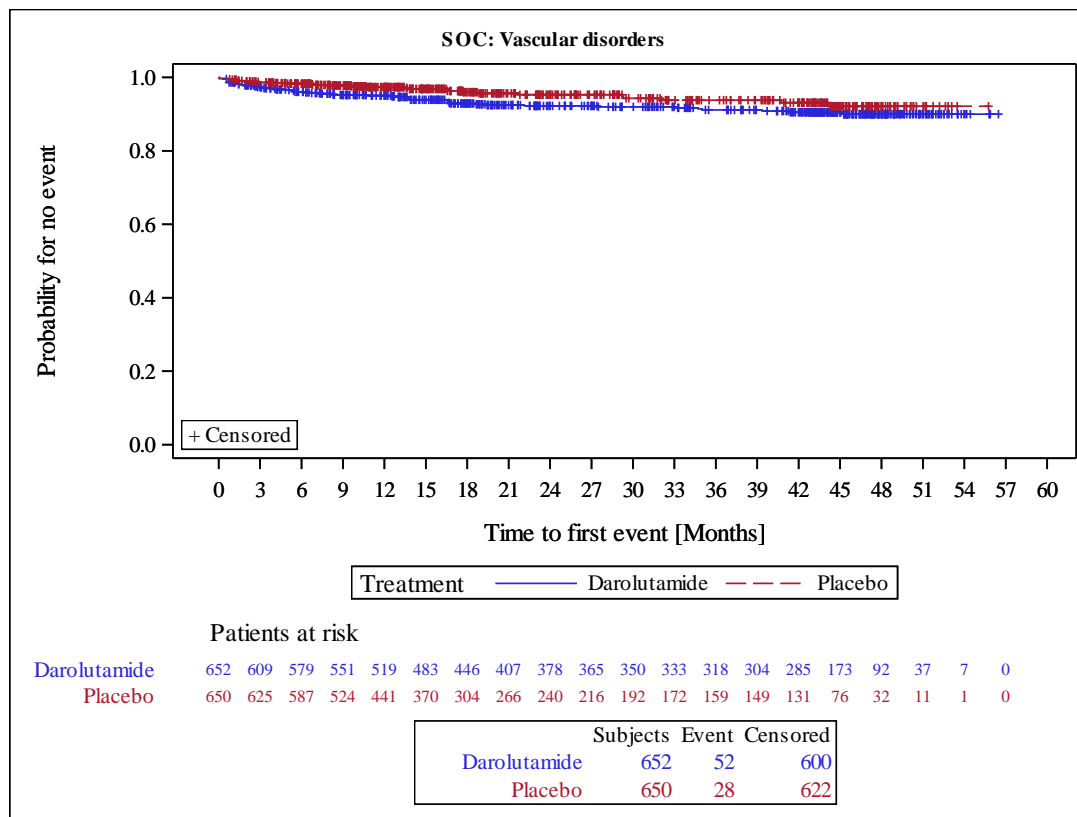
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

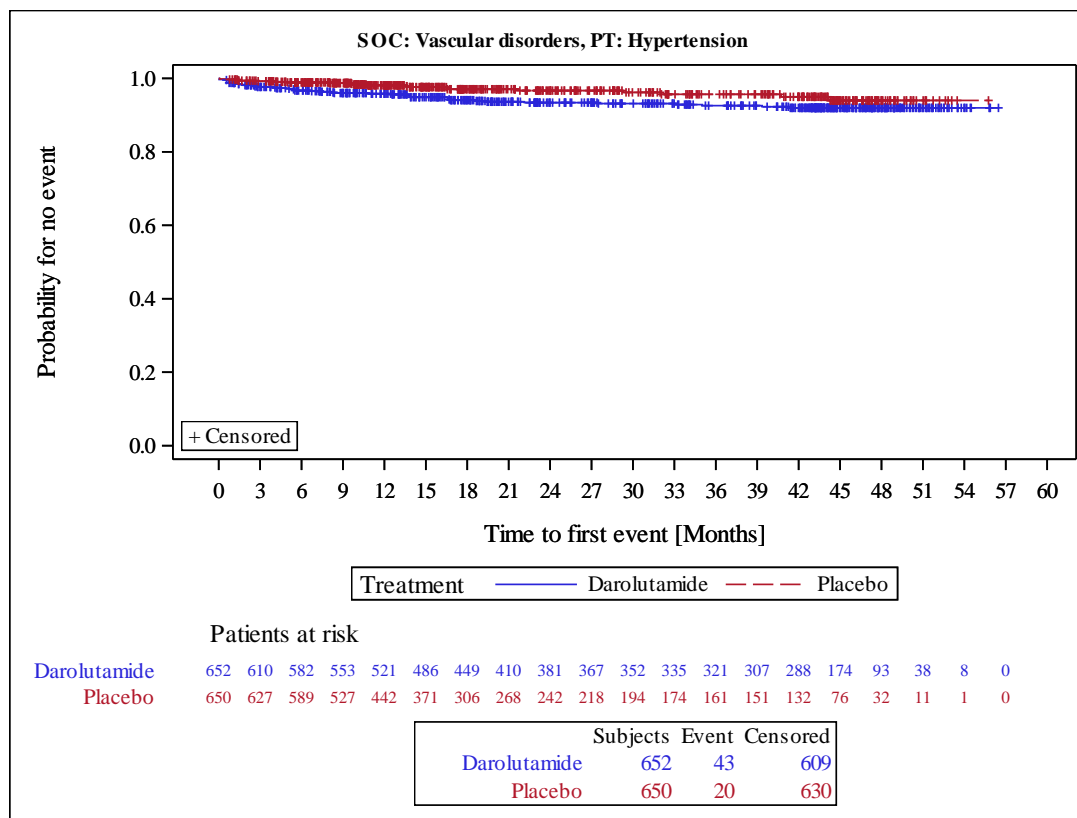


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

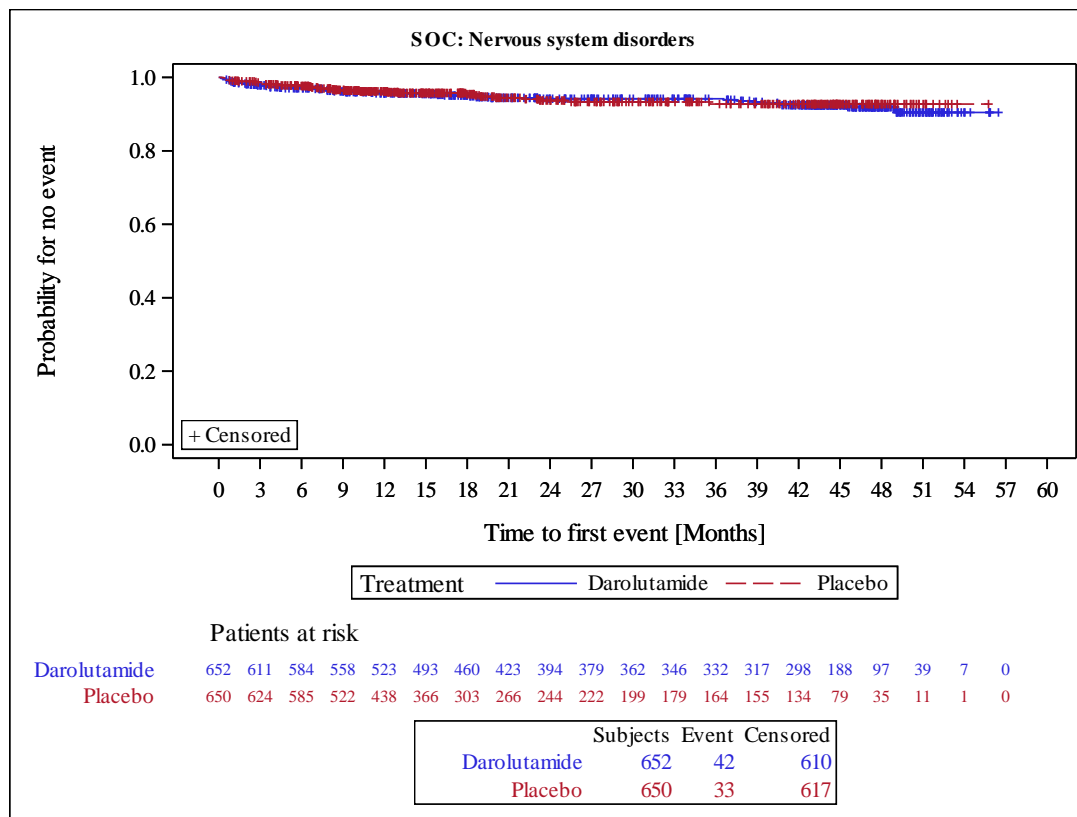


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

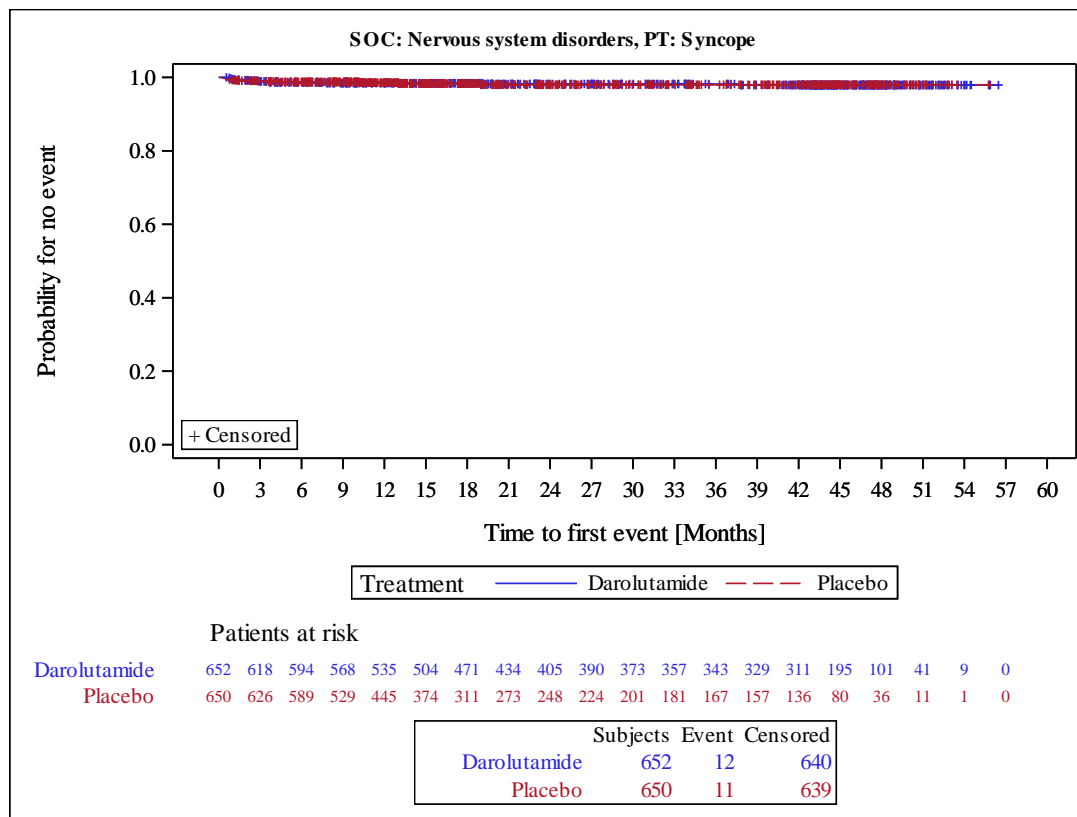


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

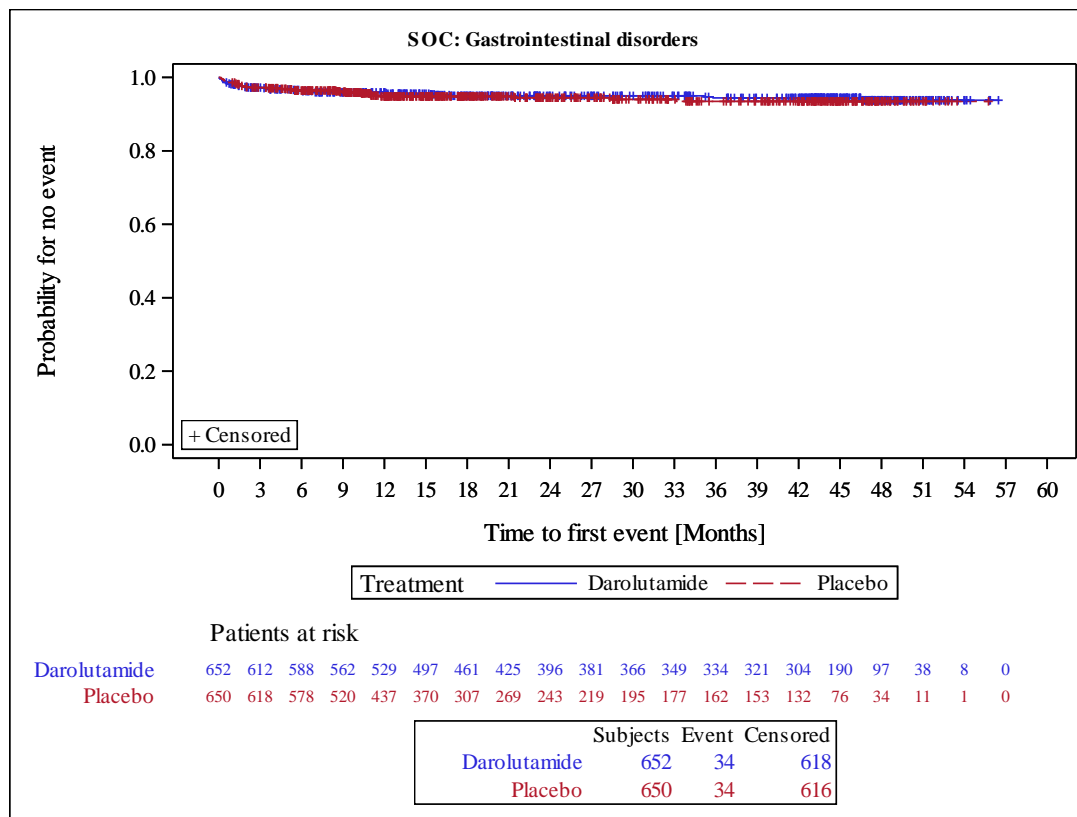


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

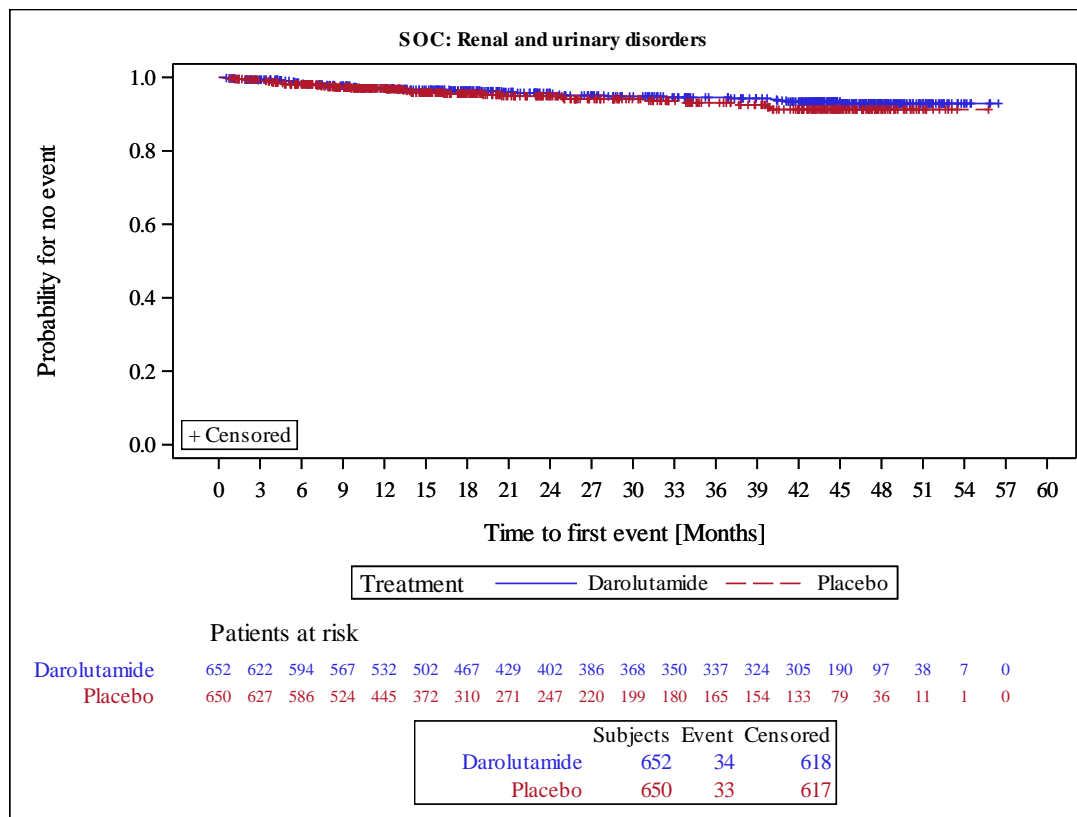


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

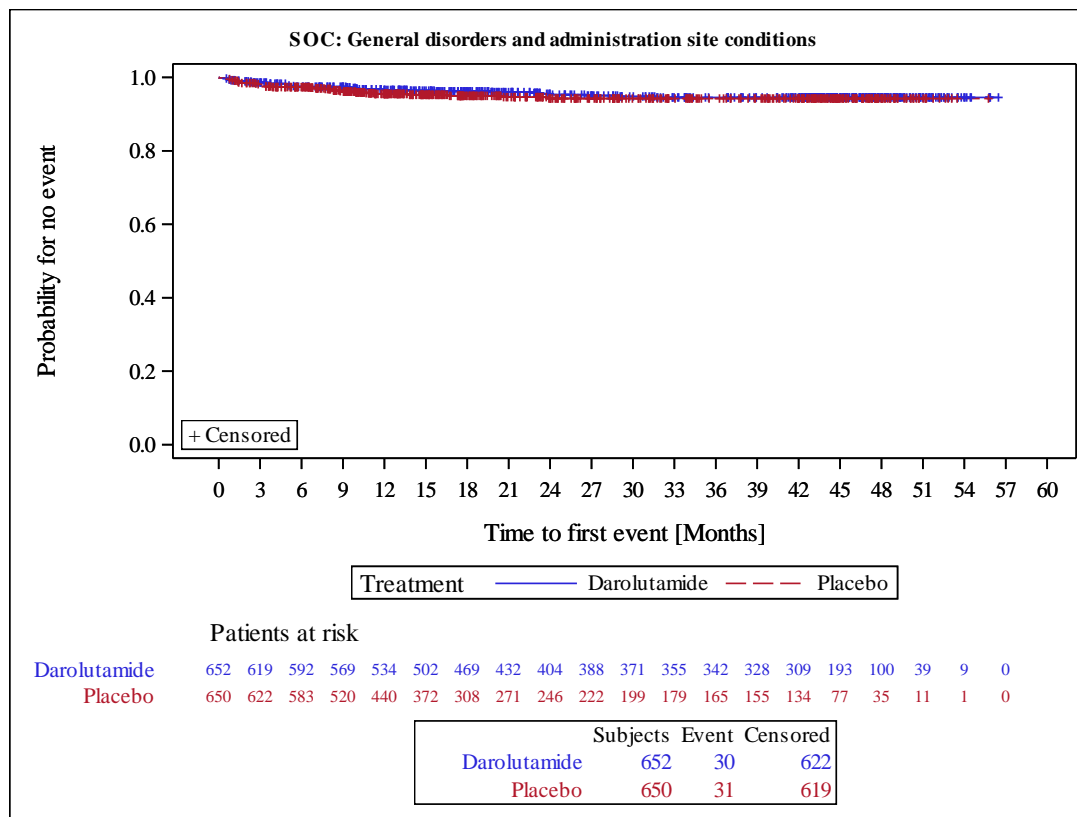


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

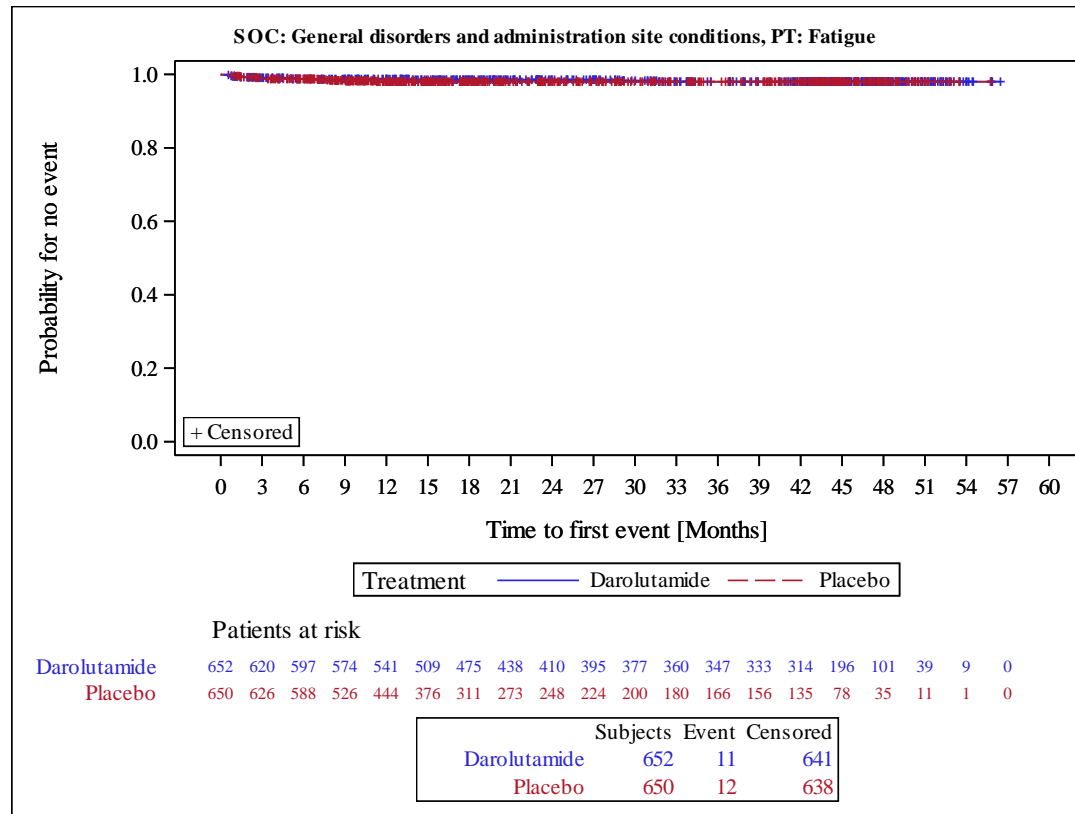


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



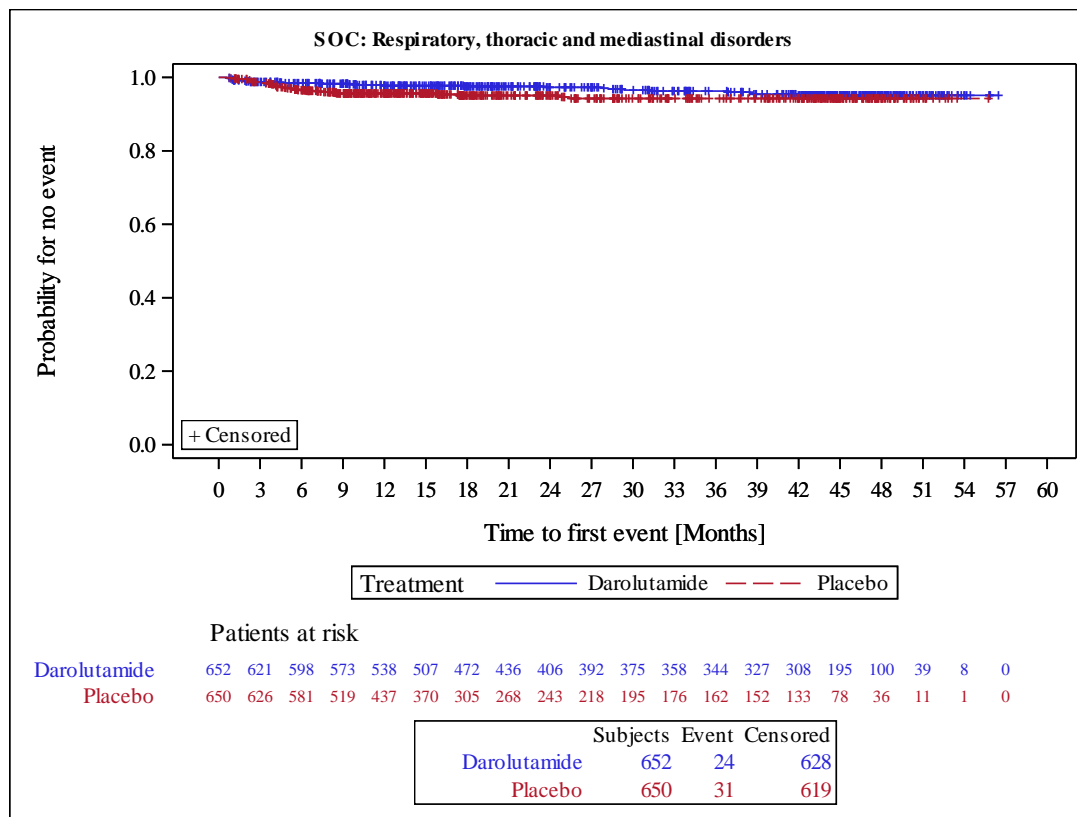
Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

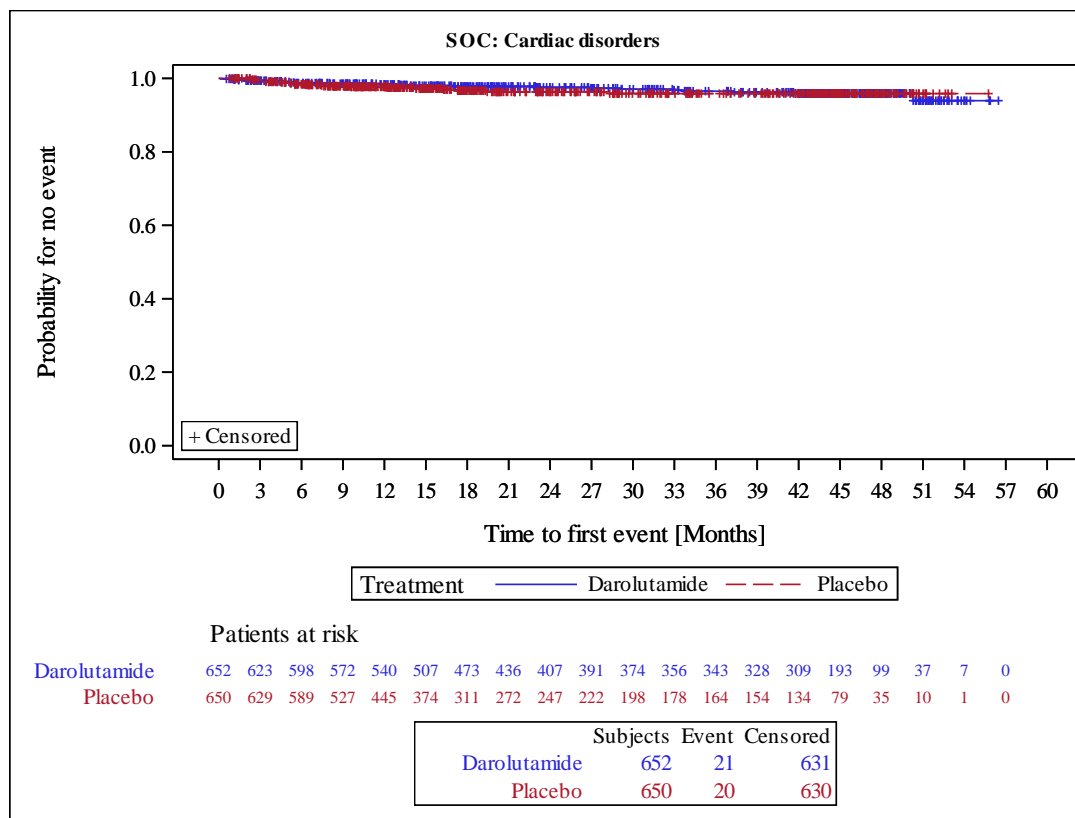


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

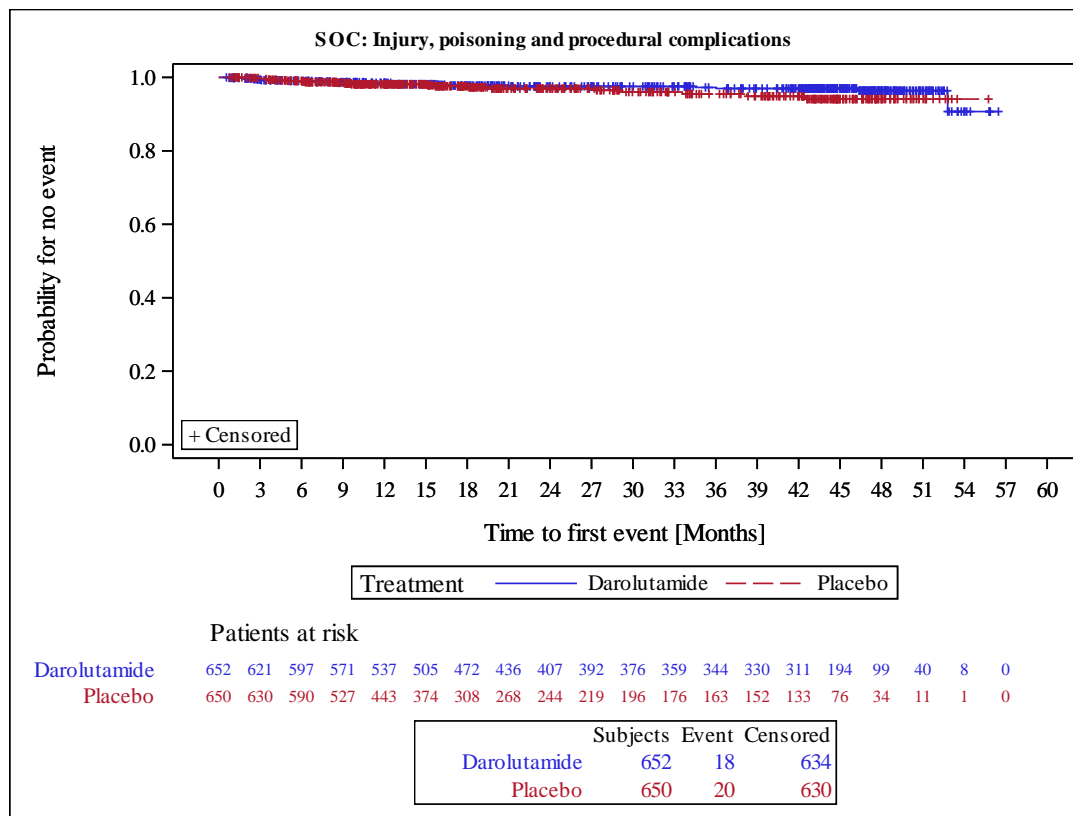


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

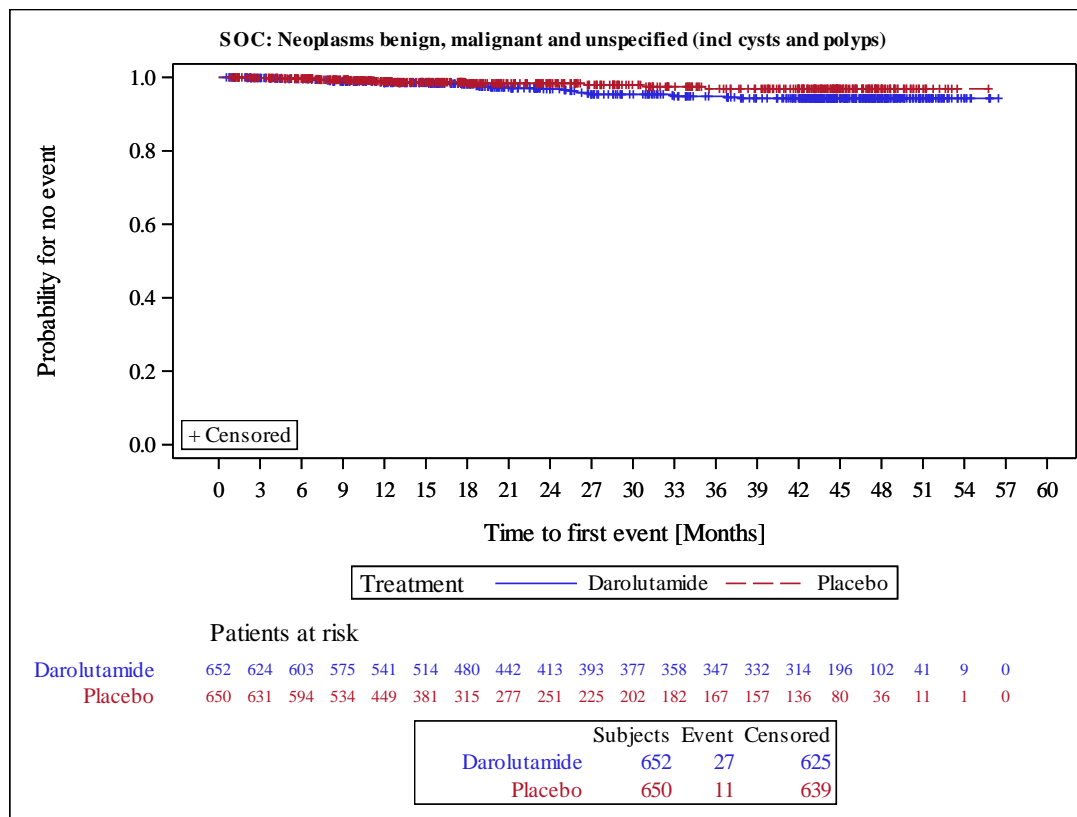


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

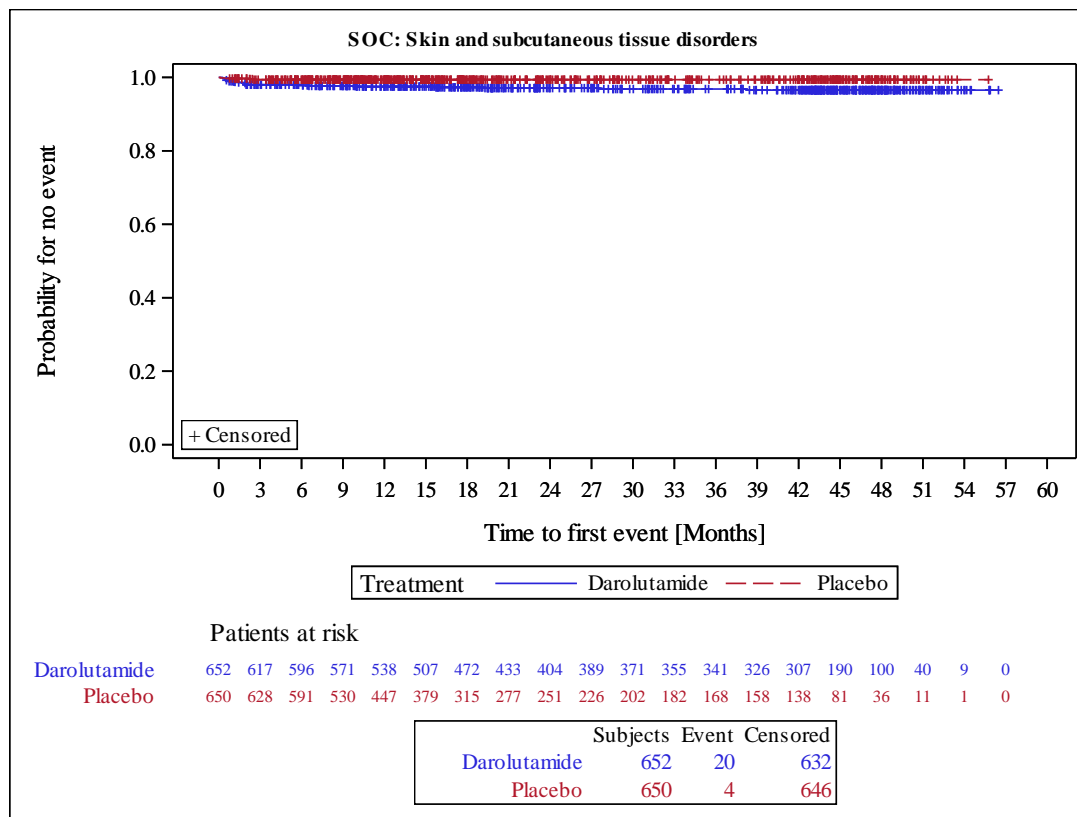


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final

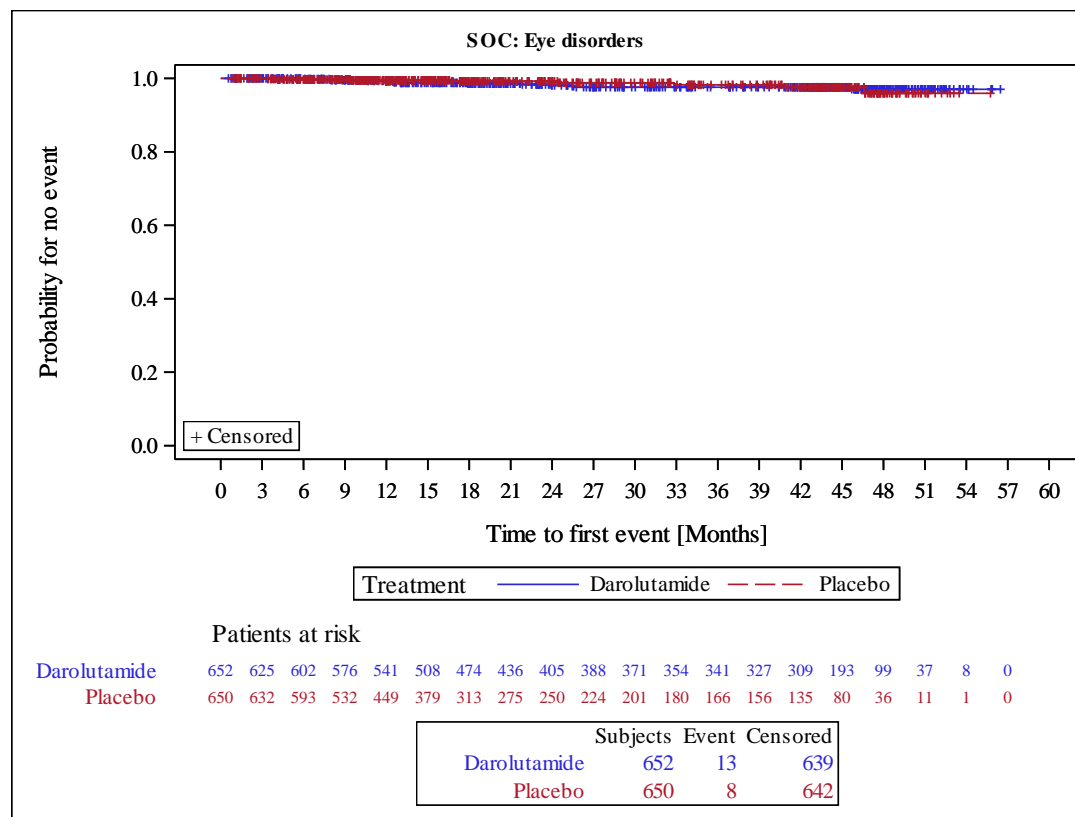


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BAY 1841788 / 17777 - 25OCT2021 - updated safety data  
 Study population  
 Figure 3.3.3.2  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 participants affected in either arm) (safety analysis set)

Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as any event arising or worsening after the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug. Participants without events are censored at the study drug stop date plus 30 days, last known alive date, and cutoff date, whichever comes earlier. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant log-rank test). Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha<=0.05). Subgroup allocation of high volume disease and high risk disease is based on primary data and not on updated safety data. Bayer CONFIDENTIAL database cut-off date: 25OCT2021 date of table generation: 02FEB2023