

Eigene Vorlage

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Darolutamid (NUBEQA®)*

Bayer Vital GmbH

**Separater Anhang Modul 4 A  
Tables Value Dossier**

**2. Datenschnitt**

Stand: 01.05.2020





## Table of contents

1. Demografie .....	5
1.1 Gesamtpopulation .....	6
Table 1.1 / 1: Demographie (full analysis set) .....	6
Table 1.1 / 2: Vergleich der Behandlungsdauer (full analysis set) .....	8
Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) .....	9
Table 1.1 / 4: Häufigkeiten der prostataspezifischen invasiven Verfahren (full analysis set) .....	20
1.2 Subgruppen .....	21
Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) .....	21
2. Ergebnistabellen .....	43
2.1 Analysen auf Hauptebene (Gesamtpopulation) .....	44
2.1.1 Mortalität .....	44
Table 2.1.1 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	44
Table 2.1.1 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	45
Table 2.1.1 / 3: Gesamtüberleben - Restricted Mean (Tage) (full analysis set) .....	46
2.1.2 Morbidität .....	47
Table 2.1.2 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	47
Table 2.1.2 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	48
Table 2.1.2 / 3: Deskriptive Statistik des BPI-SF, Item 3 (full analysis set) .....	49
Table 2.1.2 / 4: Deskriptive Statistik des EQ-5D-VAS (full analysis set) .....	52
Table 2.1.2 / 5: Mixed Effect Model des BPI-SF, Item 3 (full analysis set) .....	54
Table 2.1.2 / 6: Mixed Effect Model des EQ-5D-VAS (full analysis set) .....	55
2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	56
Table 2.1.3 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	56
Table 2.1.3 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	57
Table 2.1.3 / 3: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) .....	58
Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) .....	62
2.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit .....	96
Table 2.1.4 / 1: Deskriptive Statistik der Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	96
Table 2.1.4 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) .....	97
Table 2.1.4 / 3: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	98
Table 2.1.4 / 4: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	100



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	102
Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) .....	119
Table 2.1.4 / 7: Deskriptive Statistik der Elektrokardiogramm Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	136
Table 2.1.4 / 8: Überblick über die zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (full analysis set) .....	137
2.2 Subgruppenanalysen .....	141
2.2.1 Mortalität .....	141
Table 2.2.1 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	141
Table 2.2.1 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	144
2.2.2 Morbidität .....	148
Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	148
Table 2.2.2 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	158
2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	160
Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	160
Table 2.2.3 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	174
Table 2.2.3 / 3: Übersicht über den Subgruppen Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	176
Table 2.2.3 / 4: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	180
2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit .....	181
Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	181
Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	194
Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	219
Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	252
Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	444
Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	509
Table 2.2.4 / 7: Übersicht über den Elektrokardiogramm Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	544
3. Überblick Nutzenanalyse .....	545
3.1 Mortalität .....	546



Table 3.1 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	546
Table 3.1 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set).....	547
Table 3.1 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	548
3.2 Morbidität .....	549
Table 3.2 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	549
Table 3.2 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set).....	550
Table 3.2 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	551
3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	552
Table 3.3 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	552
Table 3.3 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set).....	553
Table 3.3 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	554
Table 3.3 / 4: Nutzen der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set).....	555
Table 3.3 / 5: Nutzen der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	557
Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set).....	558
3.4 Sicherheit und Verträglichkeit .....	565
Table 3.4 / 1: Nutzen der Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) .....	565
Table 3.4 / 2: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) .....	566
Table 3.4 / 3: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set).....	567
Table 3.4 / 4: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set).....	568
Table 3.4 / 5: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	569
Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) .....	571
Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set).....	584
Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) .....	598
Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set).....	612
Table 3.4 / 10: Nutzen der 'Elektrokardiogramm Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set).....	647



## **1. Demografie**



## 1.1 Gesamtpopulation

Table 1.1 / 1: Demographie (full analysis set)

	Darolutamide N=955 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1509 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	955	554	1509
Nmiss	0	0	0
Mean	73.9	73.2	73.6
SD	7.8	8.2	8.0
Min	48	50	48
Median	74.0	74.0	74.0
Max	95	92	95
<b>Geografische Region</b>			
North America	108 ( 11.3%)	76 ( 13.7%)	184 ( 12.2%)
Asia Pacific	119 ( 12.5%)	67 ( 12.1%)	186 ( 12.3%)
Rest of the World	107 ( 11.2%)	65 ( 11.7%)	172 ( 11.4%)
Europe	621 ( 65.0%)	346 ( 62.5%)	967 ( 64.1%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	950	548	1498
Nmiss	5	6	11
Mean	7.9	7.9	7.9
SD	4.6	5.0	4.7
Min	0	0	0
Median	7.2	7.0	7.1
Max	28	29	29
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	25 ( 2.6%)	13 ( 2.3%)	38 ( 2.5%)
N0	524 ( 54.9%)	286 ( 51.6%)	810 ( 53.7%)
N1	87 ( 9.1%)	62 ( 11.2%)	149 ( 9.9%)
NX	319 ( 33.4%)	193 ( 34.8%)	512 ( 33.9%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	27 ( 2.8%)	17 ( 3.1%)	44 ( 2.9%)
<7	217 ( 22.7%)	142 ( 25.6%)	359 ( 23.8%)
>=7	711 ( 74.5%)	395 ( 71.3%)	1106 ( 73.3%)



Table 1.1 / 1: Demographie (full analysis set)

	Darolutamide N=955 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1509 (100%)
PSA-Verdopplungszeit			
<= 6 MONTHS	667 ( 69.8%)	371 ( 67.0%)	1038 ( 68.8%)
> 6 MONTHS	288 ( 30.2%)	183 ( 33.0%)	471 ( 31.2%)
ECOG			
0	650 ( 68.1%)	391 ( 70.6%)	1041 ( 69.0%)
1	305 ( 31.9%)	163 ( 29.4%)	468 ( 31.0%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	51 ( 5.3%)	31 ( 5.6%)	82 ( 5.4%)
1	178 ( 18.6%)	103 ( 18.6%)	281 ( 18.6%)
>=2	726 ( 76.0%)	420 ( 75.8%)	1146 ( 75.9%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	625 ( 65.4%)	370 ( 66.8%)	995 ( 65.9%)
Orchiectomy	91 ( 9.5%)	50 ( 9.0%)	141 ( 9.3%)
Prostatectomy	239 ( 25.0%)	134 ( 24.2%)	373 ( 24.7%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	919 ( 96.2%)	526 ( 94.9%)	1445 ( 95.8%)
Ja	36 ( 3.8%)	28 ( 5.1%)	64 ( 4.2%)
Therapieabbruch			
Nein	467 ( 48.9%)	147 ( 26.5%)	614 ( 40.7%)
Ja	488 ( 51.1%)	407 ( 73.5%)	895 ( 59.3%)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo.sas 24APR2020 13:43  
 End of table





Table 1.1 / 2: Vergleich der Behandlungsdauer (full analysis set)

		Darolutamide während der verblindeten Behandlungsphase (N=954)	Placebo während der verblindeten Behandlungsphase (N=554)	Darolutamide während der verblindeten Behandlungsphase und der open-label Phase (N=954)	Placebo während der verblindeten Behandlungsphase und Darolutamide während der open- label Phase (N=170)
Behandlungsdauer (Monate)	n	954	554	954	170
	Nmiss	0	0	0	0
	Mean	19.9	13.5	25.1	10.4
	SD	10.5	9.1	13.2	2.0
	Min	0	0	0	1
	Median	18.5	11.6	25.8	11.0
	Max	48	45	59	12

Behandlungsdauer (Monate) = Gesamtzeit in Behandlung einschließlich Unterbrechungen/Verzögerungen (Wochen) \* 7 / 30.44

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_duration\_seq.sas 24APR2020 13:43

End of table



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set)

Score: BPI-SF

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
VISIT 1 /D1	896 ( 93.8 %)	955	896 ( 93.8 %)	518 ( 93.5 %)	554	518 ( 93.5 %)
VISIT 4 /W16	865 ( 90.6 %)	913	865 ( 94.7 %)	484 ( 87.4 %)	516	484 ( 93.8 %)
VISIT 5 /W32	770 ( 80.6 %)	858	770 ( 89.7 %)	364 ( 65.7 %)	405	364 ( 89.9 %)
VISIT 6 /W48	656 ( 68.7 %)	780	656 ( 84.1 %)	242 ( 43.7 %)	319	242 ( 75.9 %)
VISIT 7 /W64	559 ( 58.5 %)	714	559 ( 78.3 %)	194 ( 35.0 %)	269	194 ( 72.1 %)
VISIT 8 /W80	491 ( 51.4 %)	662	491 ( 74.2 %)	152 ( 27.4 %)	233	152 ( 65.2 %)
VISIT 9 /W96	438 ( 45.9 %)	609	438 ( 71.9 %)	128 ( 23.1 %)	204	128 ( 62.7 %)
VISIT 10 /W112	354 ( 37.1 %)	522	354 ( 67.8 %)	105 ( 19.0 %)	165	105 ( 63.6 %)
VISIT 11 /W128	274 ( 28.7 %)	406	274 ( 67.5 %)	70 ( 12.6 %)	122	70 ( 57.4 %)
VISIT 12 /W144	203 ( 21.3 %)	315	203 ( 64.4 %)	42 ( 7.6 %)	78	42 ( 53.8 %)
VISIT 13 /W160	126 ( 13.2 %)	206	126 ( 61.2 %)	27 ( 4.9 %)	50	27 ( 54.0 %)
VISIT 14 /W176	95 ( 9.9 %)	147	95 ( 64.6 %)	16 ( 2.9 %)	37	16 ( 43.2 %)
VISIT 15 /W192	59 ( 6.2 %)	89	59 ( 66.3 %)	11 ( 2.0 %)	26	11 ( 42.3 %)
VISIT 16 /W208	37 ( 3.9 %)	55	37 ( 67.3 %)	5 ( 0.9 %)	13	5 ( 38.5 %)
VISIT 17 /W224	20 ( 2.1 %)	33	20 ( 60.6 %)	2 ( 0.4 %)	5	2 ( 40.0 %)
VISIT 18 /W240	10 ( 1.0 %)	15	10 ( 66.7 %)	2 ( 0.4 %)	4	2 ( 50.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	164 ( 17.2 %)	351	164 ( 46.7 %)	186 ( 33.6 %)	336	186 ( 55.4 %)
FOLLOW-UP 1 /W16	92 ( 9.6 %)	238	92 ( 38.7 %)	90 ( 16.2 %)	247	90 ( 36.4 %)
FOLLOW-UP 2 /W32	60 ( 6.3 %)	181	60 ( 33.1 %)	66 ( 11.9 %)	214	66 ( 30.8 %)
FOLLOW-UP 3 /W48	41 ( 4.3 %)	132	41 ( 31.1 %)	58 ( 10.5 %)	189	58 ( 30.7 %)
FOLLOW-UP 4 /W64	31 ( 3.2 %)	99	31 ( 31.3 %)	43 ( 7.8 %)	153	43 ( 28.1 %)
FOLLOW-UP 5 /W80	19 ( 2.0 %)	70	19 ( 27.1 %)	35 ( 6.3 %)	125	35 ( 28.0 %)
FOLLOW-UP 6 /W96	17 ( 1.8 %)	53	17 ( 32.1 %)	24 ( 4.3 %)	91	24 ( 26.4 %)
FOLLOW-UP 7 /W112	14 ( 1.5 %)	40	14 ( 35.0 %)	20 ( 3.6 %)	68	20 ( 29.4 %)
FOLLOW-UP 8 /W128	9 ( 0.9 %)	24	9 ( 37.5 %)	15 ( 2.7 %)	47	15 ( 31.9 %)
FOLLOW-UP 9 /W144	7 ( 0.7 %)	14	7 ( 50.0 %)	4 ( 0.7 %)	28	4 ( 14.3 %)
FOLLOW-UP 10 /W160	3 ( 0.3 %)	8	3 ( 37.5 %)	1 ( 0.2 %)	17	1 ( 5.9 %)
FOLLOW-UP 11 /W176	2 ( 0.2 %)	6	2 ( 33.3 %)	0 ( 0.0 %)	8	0 ( 0.0 %)
FOLLOW-UP 12 /W192	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
FOLLOW-UP 13 /W208	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Bowel Symptoms Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	868 ( 90.9 %)	955	868 ( 90.9 %)	485 ( 87.5 %)	554	485 ( 87.5 %)
VISIT 1 /D1	882 ( 92.4 %)	955	882 ( 92.4 %)	500 ( 90.3 %)	554	500 ( 90.3 %)
VISIT 4 /W16	860 ( 90.1 %)	913	860 ( 94.2 %)	480 ( 86.6 %)	516	480 ( 93.0 %)
VISIT 5 /W32	814 ( 85.2 %)	858	814 ( 94.9 %)	388 ( 70.0 %)	405	388 ( 95.8 %)
VISIT 6 /W48	749 ( 78.4 %)	780	749 ( 96.0 %)	294 ( 53.1 %)	319	294 ( 92.2 %)
VISIT 7 /W64	686 ( 71.8 %)	714	686 ( 96.1 %)	234 ( 42.2 %)	269	234 ( 87.0 %)
VISIT 8 /W80	638 ( 66.8 %)	662	638 ( 96.4 %)	178 ( 32.1 %)	233	178 ( 76.4 %)
VISIT 9 /W96	587 ( 61.5 %)	609	587 ( 96.4 %)	124 ( 22.4 %)	204	124 ( 60.8 %)
VISIT 10 /W112	485 ( 50.8 %)	522	485 ( 92.9 %)	79 ( 14.3 %)	165	79 ( 47.9 %)
VISIT 11 /W128	368 ( 38.5 %)	406	368 ( 90.6 %)	57 ( 10.3 %)	122	57 ( 46.7 %)
VISIT 12 /W144	288 ( 30.2 %)	315	288 ( 91.4 %)	35 ( 6.3 %)	78	35 ( 44.9 %)
VISIT 13 /W160	181 ( 19.0 %)	206	181 ( 87.9 %)	20 ( 3.6 %)	50	20 ( 40.0 %)
VISIT 14 /W176	136 ( 14.2 %)	147	136 ( 92.5 %)	10 ( 1.8 %)	37	10 ( 27.0 %)
VISIT 15 /W192	76 ( 8.0 %)	89	76 ( 85.4 %)	8 ( 1.4 %)	26	8 ( 30.8 %)
VISIT 16 /W208	49 ( 5.1 %)	55	49 ( 89.1 %)	4 ( 0.7 %)	13	4 ( 30.8 %)
VISIT 17 /W224	27 ( 2.8 %)	33	27 ( 81.8 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
VISIT 18 /W240	11 ( 1.2 %)	15	11 ( 73.3 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)
VISIT 19 /W256	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	0	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	284 ( 29.7 %)	351	284 ( 80.9 %)	276 ( 49.8 %)	336	276 ( 82.1 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Hormonal Incontinence Aid Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	277 ( 29.0 %)	955	277 ( 29.0 %)	139 ( 25.1 %)	554	139 ( 25.1 %)
VISIT 1 /D1	267 ( 28.0 %)	955	267 ( 28.0 %)	149 ( 26.9 %)	554	149 ( 26.9 %)
VISIT 4 /W16	246 ( 25.8 %)	913	246 ( 26.9 %)	142 ( 25.6 %)	516	142 ( 27.5 %)
VISIT 5 /W32	232 ( 24.3 %)	858	232 ( 27.0 %)	116 ( 20.9 %)	405	116 ( 28.6 %)
VISIT 6 /W48	224 ( 23.5 %)	780	224 ( 28.7 %)	86 ( 15.5 %)	319	86 ( 27.0 %)
VISIT 7 /W64	192 ( 20.1 %)	714	192 ( 26.9 %)	72 ( 13.0 %)	269	72 ( 26.8 %)
VISIT 8 /W80	173 ( 18.1 %)	662	173 ( 26.1 %)	50 ( 9.0 %)	233	50 ( 21.5 %)
VISIT 9 /W96	165 ( 17.3 %)	609	165 ( 27.1 %)	39 ( 7.0 %)	204	39 ( 19.1 %)
VISIT 10 /W112	125 ( 13.1 %)	522	125 ( 23.9 %)	22 ( 4.0 %)	165	22 ( 13.3 %)
VISIT 11 /W128	90 ( 9.4 %)	406	90 ( 22.2 %)	18 ( 3.2 %)	122	18 ( 14.8 %)
VISIT 12 /W144	75 ( 7.9 %)	315	75 ( 23.8 %)	10 ( 1.8 %)	78	10 ( 12.8 %)
VISIT 13 /W160	43 ( 4.5 %)	206	43 ( 20.9 %)	6 ( 1.1 %)	50	6 ( 12.0 %)
VISIT 14 /W176	30 ( 3.1 %)	147	30 ( 20.4 %)	3 ( 0.5 %)	37	3 ( 8.1 %)
VISIT 15 /W192	14 ( 1.5 %)	89	14 ( 15.7 %)	3 ( 0.5 %)	26	3 ( 11.5 %)
VISIT 16 /W208	9 ( 0.9 %)	55	9 ( 16.4 %)	0 ( 0.0 %)	13	0 ( 0.0 %)
VISIT 17 /W224	7 ( 0.7 %)	33	7 ( 21.2 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
VISIT 18 /W240	3 ( 0.3 %)	15	3 ( 20.0 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	84 ( 8.8 %)	351	84 ( 23.9 %)	89 ( 16.1 %)	336	89 ( 26.5 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	869 ( 91.0 %)	955	869 ( 91.0 %)	485 ( 87.5 %)	554	485 ( 87.5 %)
VISIT 1 /D1	882 ( 92.4 %)	955	882 ( 92.4 %)	506 ( 91.3 %)	554	506 ( 91.3 %)
VISIT 4 /W16	863 ( 90.4 %)	913	863 ( 94.5 %)	483 ( 87.2 %)	516	483 ( 93.6 %)
VISIT 5 /W32	817 ( 85.5 %)	858	817 ( 95.2 %)	388 ( 70.0 %)	405	388 ( 95.8 %)
VISIT 6 /W48	753 ( 78.8 %)	780	753 ( 96.5 %)	297 ( 53.6 %)	319	297 ( 93.1 %)
VISIT 7 /W64	687 ( 71.9 %)	714	687 ( 96.2 %)	234 ( 42.2 %)	269	234 ( 87.0 %)
VISIT 8 /W80	641 ( 67.1 %)	662	641 ( 96.8 %)	178 ( 32.1 %)	233	178 ( 76.4 %)
VISIT 9 /W96	588 ( 61.6 %)	609	588 ( 96.6 %)	124 ( 22.4 %)	204	124 ( 60.8 %)
VISIT 10 /W112	486 ( 50.9 %)	522	486 ( 93.1 %)	79 ( 14.3 %)	165	79 ( 47.9 %)
VISIT 11 /W128	372 ( 39.0 %)	406	372 ( 91.6 %)	57 ( 10.3 %)	122	57 ( 46.7 %)
VISIT 12 /W144	290 ( 30.4 %)	315	290 ( 92.1 %)	35 ( 6.3 %)	78	35 ( 44.9 %)
VISIT 13 /W160	182 ( 19.1 %)	206	182 ( 88.3 %)	20 ( 3.6 %)	50	20 ( 40.0 %)
VISIT 14 /W176	138 ( 14.5 %)	147	138 ( 93.9 %)	10 ( 1.8 %)	37	10 ( 27.0 %)
VISIT 15 /W192	77 ( 8.1 %)	89	77 ( 86.5 %)	8 ( 1.4 %)	26	8 ( 30.8 %)
VISIT 16 /W208	50 ( 5.2 %)	55	50 ( 90.9 %)	4 ( 0.7 %)	13	4 ( 30.8 %)
VISIT 17 /W224	27 ( 2.8 %)	33	27 ( 81.8 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
VISIT 18 /W240	11 ( 1.2 %)	15	11 ( 73.3 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)
VISIT 19 /W256	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	0	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	284 ( 29.7 %)	351	284 ( 80.9 %)	276 ( 49.8 %)	336	276 ( 82.1 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Sexual Activity Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	850 ( 89.0 %)	955	850 ( 89.0 %)	480 ( 86.6 %)	554	480 ( 86.6 %)
VISIT 1 /D1	867 ( 90.8 %)	955	867 ( 90.8 %)	501 ( 90.4 %)	554	501 ( 90.4 %)
VISIT 4 /W16	841 ( 88.1 %)	913	841 ( 92.1 %)	476 ( 85.9 %)	516	476 ( 92.2 %)
VISIT 5 /W32	798 ( 83.6 %)	858	798 ( 93.0 %)	379 ( 68.4 %)	405	379 ( 93.6 %)
VISIT 6 /W48	734 ( 76.9 %)	780	734 ( 94.1 %)	288 ( 52.0 %)	319	288 ( 90.3 %)
VISIT 7 /W64	667 ( 69.8 %)	714	667 ( 93.4 %)	231 ( 41.7 %)	269	231 ( 85.9 %)
VISIT 8 /W80	617 ( 64.6 %)	662	617 ( 93.2 %)	173 ( 31.2 %)	233	173 ( 74.2 %)
VISIT 9 /W96	562 ( 58.8 %)	609	562 ( 92.3 %)	122 ( 22.0 %)	204	122 ( 59.8 %)
VISIT 10 /W112	469 ( 49.1 %)	522	469 ( 89.8 %)	78 ( 14.1 %)	165	78 ( 47.3 %)
VISIT 11 /W128	362 ( 37.9 %)	406	362 ( 89.2 %)	57 ( 10.3 %)	122	57 ( 46.7 %)
VISIT 12 /W144	281 ( 29.4 %)	315	281 ( 89.2 %)	35 ( 6.3 %)	78	35 ( 44.9 %)
VISIT 13 /W160	180 ( 18.8 %)	206	180 ( 87.4 %)	19 ( 3.4 %)	50	19 ( 38.0 %)
VISIT 14 /W176	135 ( 14.1 %)	147	135 ( 91.8 %)	9 ( 1.6 %)	37	9 ( 24.3 %)
VISIT 15 /W192	77 ( 8.1 %)	89	77 ( 86.5 %)	8 ( 1.4 %)	26	8 ( 30.8 %)
VISIT 16 /W208	49 ( 5.1 %)	55	49 ( 89.1 %)	4 ( 0.7 %)	13	4 ( 30.8 %)
VISIT 17 /W224	26 ( 2.7 %)	33	26 ( 78.8 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
VISIT 18 /W240	11 ( 1.2 %)	15	11 ( 73.3 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)
VISIT 19 /W256	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	0	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	270 ( 28.3 %)	351	270 ( 76.9 %)	265 ( 47.8 %)	336	265 ( 78.9 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Sexual Functioning Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	130 ( 13.6 %)	955	130 ( 13.6 %)	92 ( 16.6 %)	554	92 ( 16.6 %)
VISIT 1 /D1	130 ( 13.6 %)	955	130 ( 13.6 %)	69 ( 12.5 %)	554	69 ( 12.5 %)
VISIT 4 /W16	117 ( 12.3 %)	913	117 ( 12.8 %)	73 ( 13.2 %)	516	73 ( 14.1 %)
VISIT 5 /W32	94 ( 9.8 %)	858	94 ( 11.0 %)	55 ( 9.9 %)	405	55 ( 13.6 %)
VISIT 6 /W48	101 ( 10.6 %)	780	101 ( 12.9 %)	35 ( 6.3 %)	319	35 ( 11.0 %)
VISIT 7 /W64	80 ( 8.4 %)	714	80 ( 11.2 %)	31 ( 5.6 %)	269	31 ( 11.5 %)
VISIT 8 /W80	72 ( 7.5 %)	662	72 ( 10.9 %)	22 ( 4.0 %)	233	22 ( 9.4 %)
VISIT 9 /W96	68 ( 7.1 %)	609	68 ( 11.2 %)	9 ( 1.6 %)	204	9 ( 4.4 %)
VISIT 10 /W112	52 ( 5.4 %)	522	52 ( 10.0 %)	14 ( 2.5 %)	165	14 ( 8.5 %)
VISIT 11 /W128	35 ( 3.7 %)	406	35 ( 8.6 %)	9 ( 1.6 %)	122	9 ( 7.4 %)
VISIT 12 /W144	33 ( 3.5 %)	315	33 ( 10.5 %)	7 ( 1.3 %)	78	7 ( 9.0 %)
VISIT 13 /W160	23 ( 2.4 %)	206	23 ( 11.2 %)	3 ( 0.5 %)	50	3 ( 6.0 %)
VISIT 14 /W176	12 ( 1.3 %)	147	12 ( 8.2 %)	1 ( 0.2 %)	37	1 ( 2.7 %)
VISIT 15 /W192	4 ( 0.4 %)	89	4 ( 4.5 %)	2 ( 0.4 %)	26	2 ( 7.7 %)
VISIT 16 /W208	4 ( 0.4 %)	55	4 ( 7.3 %)	2 ( 0.4 %)	13	2 ( 15.4 %)
VISIT 17 /W224	3 ( 0.3 %)	33	3 ( 9.1 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	14 ( 1.5 %)	351	14 ( 4.0 %)	49 ( 8.8 %)	336	49 ( 14.6 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EORTC-QLQ-PR25 - Urinary Symptom Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	867 ( 90.8 %)	955	867 ( 90.8 %)	484 ( 87.4 %)	554	484 ( 87.4 %)
VISIT 1 /D1	880 ( 92.1 %)	955	880 ( 92.1 %)	504 ( 91.0 %)	554	504 ( 91.0 %)
VISIT 4 /W16	865 ( 90.6 %)	913	865 ( 94.7 %)	481 ( 86.8 %)	516	481 ( 93.2 %)
VISIT 5 /W32	816 ( 85.4 %)	858	816 ( 95.1 %)	385 ( 69.5 %)	405	385 ( 95.1 %)
VISIT 6 /W48	751 ( 78.6 %)	780	751 ( 96.3 %)	296 ( 53.4 %)	319	296 ( 92.8 %)
VISIT 7 /W64	683 ( 71.5 %)	714	683 ( 95.7 %)	231 ( 41.7 %)	269	231 ( 85.9 %)
VISIT 8 /W80	638 ( 66.8 %)	662	638 ( 96.4 %)	176 ( 31.8 %)	233	176 ( 75.5 %)
VISIT 9 /W96	583 ( 61.0 %)	609	583 ( 95.7 %)	124 ( 22.4 %)	204	124 ( 60.8 %)
VISIT 10 /W112	484 ( 50.7 %)	522	484 ( 92.7 %)	79 ( 14.3 %)	165	79 ( 47.9 %)
VISIT 11 /W128	370 ( 38.7 %)	406	370 ( 91.1 %)	57 ( 10.3 %)	122	57 ( 46.7 %)
VISIT 12 /W144	289 ( 30.3 %)	315	289 ( 91.7 %)	35 ( 6.3 %)	78	35 ( 44.9 %)
VISIT 13 /W160	181 ( 19.0 %)	206	181 ( 87.9 %)	20 ( 3.6 %)	50	20 ( 40.0 %)
VISIT 14 /W176	138 ( 14.5 %)	147	138 ( 93.9 %)	10 ( 1.8 %)	37	10 ( 27.0 %)
VISIT 15 /W192	78 ( 8.2 %)	89	78 ( 87.6 %)	8 ( 1.4 %)	26	8 ( 30.8 %)
VISIT 16 /W208	50 ( 5.2 %)	55	50 ( 90.9 %)	4 ( 0.7 %)	13	4 ( 30.8 %)
VISIT 17 /W224	27 ( 2.8 %)	33	27 ( 81.8 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
VISIT 18 /W240	11 ( 1.2 %)	15	11 ( 73.3 %)	0 ( 0.0 %)	4	0 ( 0.0 %)
VISIT 19 /W256	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	0	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	280 ( 29.3 %)	351	280 ( 79.8 %)	268 ( 48.4 %)	336	268 ( 79.8 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43





Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: EQ-5D VAS

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	925 ( 96.9 %)	955	925 ( 96.9 %)	538 ( 97.1 %)	554	538 ( 97.1 %)
VISIT 1 /D1	924 ( 96.8 %)	955	924 ( 96.8 %)	539 ( 97.3 %)	554	539 ( 97.3 %)
VISIT 4 /W16	872 ( 91.3 %)	913	872 ( 95.5 %)	490 ( 88.4 %)	516	490 ( 95.0 %)
VISIT 5 /W32	22 ( 2.3 %)	858	22 ( 2.6 %)	7 ( 1.3 %)	405	7 ( 1.7 %)
VISIT 6 /W48	31 ( 3.2 %)	780	31 ( 4.0 %)	24 ( 4.3 %)	319	24 ( 7.5 %)
VISIT 7 /W64	74 ( 7.7 %)	714	74 ( 10.4 %)	25 ( 4.5 %)	269	25 ( 9.3 %)
VISIT 8 /W80	96 ( 10.1 %)	662	96 ( 14.5 %)	33 ( 6.0 %)	233	33 ( 14.2 %)
VISIT 9 /W96	98 ( 10.3 %)	609	98 ( 16.1 %)	23 ( 4.2 %)	204	23 ( 11.3 %)
VISIT 10 /W112	97 ( 10.2 %)	522	97 ( 18.6 %)	9 ( 1.6 %)	165	9 ( 5.5 %)
VISIT 11 /W128	78 ( 8.2 %)	406	78 ( 19.2 %)	13 ( 2.3 %)	122	13 ( 10.7 %)
VISIT 12 /W144	66 ( 6.9 %)	315	66 ( 21.0 %)	15 ( 2.7 %)	78	15 ( 19.2 %)
VISIT 13 /W160	57 ( 6.0 %)	206	57 ( 27.7 %)	4 ( 0.7 %)	50	4 ( 8.0 %)
VISIT 14 /W176	41 ( 4.3 %)	147	41 ( 27.9 %)	2 ( 0.4 %)	37	2 ( 5.4 %)
VISIT 15 /W192	29 ( 3.0 %)	89	29 ( 32.6 %)	3 ( 0.5 %)	26	3 ( 11.5 %)
VISIT 16 /W208	19 ( 2.0 %)	55	19 ( 34.5 %)	1 ( 0.2 %)	13	1 ( 7.7 %)
VISIT 17 /W224	5 ( 0.5 %)	33	5 ( 15.2 %)	0 ( 0.0 %)	5	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	198 ( 20.7 %)	351	198 ( 56.4 %)	155 ( 28.0 %)	336	155 ( 46.1 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: FACT-P Total Score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	916 ( 95.9 %)	955	916 ( 95.9 %)	535 ( 96.6 %)	554	535 ( 96.6 %)
VISIT 1 /D1	920 ( 96.3 %)	955	920 ( 96.3 %)	538 ( 97.1 %)	554	538 ( 97.1 %)
VISIT 4 /W16	853 ( 89.3 %)	913	853 ( 93.4 %)	480 ( 86.6 %)	516	480 ( 93.0 %)
VISIT 6 /W48	0 ( 0.0 %)	780	0 ( 0.0 %)	20 ( 3.6 %)	319	20 ( 6.3 %)
VISIT 7 /W64	0 ( 0.0 %)	714	0 ( 0.0 %)	22 ( 4.0 %)	269	22 ( 8.2 %)
VISIT 8 /W80	0 ( 0.0 %)	662	0 ( 0.0 %)	29 ( 5.2 %)	233	29 ( 12.4 %)
VISIT 9 /W96	0 ( 0.0 %)	609	0 ( 0.0 %)	20 ( 3.6 %)	204	20 ( 9.8 %)
VISIT 10 /W112	0 ( 0.0 %)	522	0 ( 0.0 %)	5 ( 0.9 %)	165	5 ( 3.0 %)
VISIT 11 /W128	0 ( 0.0 %)	406	0 ( 0.0 %)	11 ( 2.0 %)	122	11 ( 9.0 %)
VISIT 12 /W144	0 ( 0.0 %)	315	0 ( 0.0 %)	12 ( 2.2 %)	78	12 ( 15.4 %)
VISIT 13 /W160	0 ( 0.0 %)	206	0 ( 0.0 %)	4 ( 0.7 %)	50	4 ( 8.0 %)
VISIT 14 /W176	0 ( 0.0 %)	147	0 ( 0.0 %)	2 ( 0.4 %)	37	2 ( 5.4 %)
VISIT 15 /W192	0 ( 0.0 %)	89	0 ( 0.0 %)	3 ( 0.5 %)	26	3 ( 11.5 %)
VISIT 16 /W208	0 ( 0.0 %)	55	0 ( 0.0 %)	1 ( 0.2 %)	13	1 ( 7.7 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	253 ( 26.5 %)	351	253 ( 72.1 %)	251 ( 45.3 %)	336	251 ( 74.7 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht.

Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: PCS subscale score

Visite	Darolutamide (N=955)			Placebo (N=554)		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
SCREENING	935 ( 97.9 %)	955	935 ( 97.9 %)	540 ( 97.5 %)	554	540 ( 97.5 %)
VISIT 1 /D1	938 ( 98.2 %)	955	938 ( 98.2 %)	546 ( 98.6 %)	554	546 ( 98.6 %)
VISIT 4 /W16	887 ( 92.9 %)	913	887 ( 97.2 %)	501 ( 90.4 %)	516	501 ( 97.1 %)
VISIT 5 /W32	843 ( 88.3 %)	858	843 ( 98.3 %)	395 ( 71.3 %)	405	395 ( 97.5 %)
VISIT 6 /W48	765 ( 80.1 %)	780	765 ( 98.1 %)	302 ( 54.5 %)	319	302 ( 94.7 %)
VISIT 7 /W64	700 ( 73.3 %)	714	700 ( 98.0 %)	258 ( 46.6 %)	269	258 ( 95.9 %)
VISIT 8 /W80	650 ( 68.1 %)	662	650 ( 98.2 %)	225 ( 40.6 %)	233	225 ( 96.6 %)
VISIT 9 /W96	594 ( 62.2 %)	609	594 ( 97.5 %)	195 ( 35.2 %)	204	195 ( 95.6 %)
VISIT 10 /W112	496 ( 51.9 %)	522	496 ( 95.0 %)	156 ( 28.2 %)	165	156 ( 94.5 %)
VISIT 11 /W128	377 ( 39.5 %)	406	377 ( 92.9 %)	116 ( 20.9 %)	122	116 ( 95.1 %)
VISIT 12 /W144	287 ( 30.1 %)	315	287 ( 91.1 %)	75 ( 13.5 %)	78	75 ( 96.2 %)
VISIT 13 /W160	187 ( 19.6 %)	206	187 ( 90.8 %)	48 ( 8.7 %)	50	48 ( 96.0 %)
VISIT 14 /W176	138 ( 14.5 %)	147	138 ( 93.9 %)	36 ( 6.5 %)	37	36 ( 97.3 %)
VISIT 15 /W192	78 ( 8.2 %)	89	78 ( 87.6 %)	24 ( 4.3 %)	26	24 ( 92.3 %)
VISIT 16 /W208	52 ( 5.4 %)	55	52 ( 94.5 %)	12 ( 2.2 %)	13	12 ( 92.3 %)
VISIT 17 /W224	28 ( 2.9 %)	33	28 ( 84.8 %)	4 ( 0.7 %)	5	4 ( 80.0 %)
VISIT 18 /W240	11 ( 1.2 %)	15	11 ( 73.3 %)	4 ( 0.7 %)	4	4 (100.0 %)
VISIT 19 /W256	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	0 ( 0.0 %)	0	0 ( 0.0 %)
END OF STUDY TREATMENT VISIT	287 ( 30.1 %)	351	287 ( 81.8 %)	288 ( 52.0 %)	336	288 ( 85.7 %)
FOLLOW-UP 1 /W16	142 ( 14.9 %)	238	142 ( 59.7 %)	143 ( 25.8 %)	247	143 ( 57.9 %)
FOLLOW-UP 2 /W32	96 ( 10.1 %)	181	96 ( 53.0 %)	125 ( 22.6 %)	214	125 ( 58.4 %)
FOLLOW-UP 3 /W48	64 ( 6.7 %)	132	64 ( 48.5 %)	102 ( 18.4 %)	189	102 ( 54.0 %)
FOLLOW-UP 4 /W64	46 ( 4.8 %)	99	46 ( 46.5 %)	83 ( 15.0 %)	153	83 ( 54.2 %)
FOLLOW-UP 5 /W80	31 ( 3.2 %)	70	31 ( 44.3 %)	57 ( 10.3 %)	125	57 ( 45.6 %)
FOLLOW-UP 6 /W96	22 ( 2.3 %)	53	22 ( 41.5 %)	42 ( 7.6 %)	91	42 ( 46.2 %)
FOLLOW-UP 7 /W112	20 ( 2.1 %)	40	20 ( 50.0 %)	36 ( 6.5 %)	68	36 ( 52.9 %)
FOLLOW-UP 8 /W128	13 ( 1.4 %)	24	13 ( 54.2 %)	29 ( 5.2 %)	47	29 ( 61.7 %)
FOLLOW-UP 9 /W144	8 ( 0.8 %)	14	8 ( 57.1 %)	15 ( 2.7 %)	28	15 ( 53.6 %)
FOLLOW-UP 10 /W160	5 ( 0.5 %)	8	5 ( 62.5 %)	12 ( 2.2 %)	17	12 ( 70.6 %)
FOLLOW-UP 11 /W176	2 ( 0.2 %)	6	2 ( 33.3 %)	4 ( 0.7 %)	8	4 ( 50.0 %)
FOLLOW-UP 12 /W192	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	2 ( 0.4 %)	5	2 ( 40.0 %)
FOLLOW-UP 13 /W208	1 ( 0.1 %)	1	1 (100.0 %)	1 ( 0.2 %)	4	1 ( 25.0 %)



Table 1.1 / 3: Rücklaufquoten (full analysis set) (cont.)

Score: PCS subscale score

Visite	Darolutamide (N=955)		Placebo (N=554)	
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die FAS-Population	Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite
FOLLOW-UP 14 /W224	0 ( 0.0 %)	1 0 ( 0.0 %)	1 ( 0.2 %)	2 1 ( 50.0 %)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bei der Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon ob sie später als auswertbar in die Analyse eingingen oder nicht. Abweichungen zu Tabellen, die auf Patienten mit auswertbaren Fragebögen basieren sind so zu erklären.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_questionnaires.sas 24APR2020 13:43

End of table



Table 1.1 / 4: Häufigkeiten der prostataspezifischen invasiven Verfahren (full analysis set)

	Darolutamide N=955 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1509 (100%)
Standardisierter Name des Verfahrens			
Missing	910 ( 95.3%)	501 ( 90.4%)	1411 ( 93.5%)
CATHETERIZATION	18 ( 1.9%)	21 ( 3.8%)	39 ( 2.6%)
NEPHROSTOMY	7 ( 0.7%)	4 ( 0.7%)	11 ( 0.7%)
ORCHIECTOMY	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)	2 ( 0.1%)
OTHER	1 ( 0.1%)	2 ( 0.4%)	3 ( 0.2%)
PROSTATECTOMY	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
RADIOTHERAPY	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
SURGICAL PROCEDURE EXCISION/RESECTION	5 ( 0.5%)	2 ( 0.4%)	7 ( 0.5%)
TRANSURETHRAL RESECTION BLADDER	0 ( 0.0%)	4 ( 0.7%)	4 ( 0.3%)
TRANSURETHRAL RESECTION PROSTATE	10 ( 1.0%)	16 ( 2.9%)	26 ( 1.7%)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_inv\_proced.sas 24APR2020 13:44  
 End of table



## 1.2 Subgruppen

**Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set)**

Subgruppe: Alter (Jahre)  
Subgruppenkategorie: <65

	Darolutamide N=113 (100%)	Placebo N=84 (100%)	Total N=197 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	113	84	197
Nmiss	0	0	0
Mean	60.5	60.0	60.3
SD	3.5	3.5	3.5
Min	48	50	48
Median	62.0	61.0	61.0
Max	64	64	64
<b>Geografische Region</b>			
North America	12 ( 10.6%)	12 ( 14.3%)	24 ( 12.2%)
Asia Pacific	6 ( 5.3%)	3 ( 3.6%)	9 ( 4.6%)
Rest of the World	16 ( 14.2%)	13 ( 15.5%)	29 ( 14.7%)
Europe	79 ( 69.9%)	56 ( 66.7%)	135 ( 68.5%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	113	84	197
Nmiss	0	0	0
Mean	5.4	5.7	5.5
SD	2.8	3.9	3.3
Min	0	1	0
Median	5.0	4.2	4.7
Max	14	18	18
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	1 ( 1.2%)	1 ( 0.5%)
N0	62 ( 54.9%)	41 ( 48.8%)	103 ( 52.3%)
N1	16 ( 14.2%)	11 ( 13.1%)	27 ( 13.7%)
NX	35 ( 31.0%)	31 ( 36.9%)	66 ( 33.5%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	2 ( 2.4%)	2 ( 1.0%)
<7	24 ( 21.2%)	18 ( 21.4%)	42 ( 21.3%)
>=7	89 ( 78.8%)	64 ( 76.2%)	153 ( 77.7%)



**Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set)**

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: <65

	Darolutamide N=113 (100%)	Placebo N=84 (100%)	Total N=197 (100%)
PSA-Verdopplungszeit			
<= 6 MONTHS	81 ( 71.7%)	64 ( 76.2%)	145 ( 73.6%)
> 6 MONTHS	32 ( 28.3%)	20 ( 23.8%)	52 ( 26.4%)
ECOG			
0	88 ( 77.9%)	70 ( 83.3%)	158 ( 80.2%)
1	25 ( 22.1%)	14 ( 16.7%)	39 ( 19.8%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	11 ( 9.7%)	5 ( 6.0%)	16 ( 8.1%)
1	22 ( 19.5%)	21 ( 25.0%)	43 ( 21.8%)
>=2	80 ( 70.8%)	58 ( 69.0%)	138 ( 70.1%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	61 ( 54.0%)	51 ( 60.7%)	112 ( 56.9%)
Orchiectomy	13 ( 11.5%)	6 ( 7.1%)	19 ( 9.6%)
Prostatectomy	39 ( 34.5%)	27 ( 32.1%)	66 ( 33.5%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	110 ( 97.3%)	77 ( 91.7%)	187 ( 94.9%)
Ja	3 ( 2.7%)	7 ( 8.3%)	10 ( 5.1%)
Therapieabbruch			
Nein	46 ( 40.7%)	30 ( 35.7%)	76 ( 38.6%)
Ja	67 ( 59.3%)	54 ( 64.3%)	121 ( 61.4%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: 65-74

	Darolutamide N=373 (100%)	Placebo N=216 (100%)	Total N=589 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	373	216	589
Nmiss	0	0	0
Mean	69.8	69.8	69.8
SD	2.7	2.9	2.8
Min	65	65	65
Median	70.0	70.0	70.0
Max	74	74	74
<b>Geografische Region</b>			
North America	38 ( 10.2%)	32 ( 14.8%)	70 ( 11.9%)
Asia Pacific	36 ( 9.7%)	24 ( 11.1%)	60 ( 10.2%)
Rest of the World	38 ( 10.2%)	30 ( 13.9%)	68 ( 11.5%)
Europe	261 ( 70.0%)	130 ( 60.2%)	391 ( 66.4%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	373	213	586
Nmiss	0	3	3
Mean	7.5	7.6	7.5
SD	4.2	4.5	4.3
Min	1	1	1
Median	7.2	6.6	7.1
Max	22	22	22
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	12 ( 3.2%)	5 ( 2.3%)	17 ( 2.9%)
N0	190 ( 50.9%)	119 ( 55.1%)	309 ( 52.5%)
N1	41 ( 11.0%)	24 ( 11.1%)	65 ( 11.0%)
NX	130 ( 34.9%)	68 ( 31.5%)	198 ( 33.6%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	8 ( 2.1%)	6 ( 2.8%)	14 ( 2.4%)
<7	86 ( 23.1%)	55 ( 25.5%)	141 ( 23.9%)
>=7	279 ( 74.8%)	155 ( 71.8%)	434 ( 73.7%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	280 ( 75.1%)	154 ( 71.3%)	434 ( 73.7%)
> 6 MONTHS	93 ( 24.9%)	62 ( 28.7%)	155 ( 26.3%)





Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: 65-74

	Darolutamide N=373 (100%)	Placebo N=216 (100%)	Total N=589 (100%)
ECOG			
0	280 ( 75.1%)	156 ( 72.2%)	436 ( 74.0%)
1	93 ( 24.9%)	60 ( 27.8%)	153 ( 26.0%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	16 ( 4.3%)	12 ( 5.6%)	28 ( 4.8%)
1	79 ( 21.2%)	48 ( 22.2%)	127 ( 21.6%)
>=2	278 ( 74.5%)	156 ( 72.2%)	434 ( 73.7%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	226 ( 60.6%)	126 ( 58.3%)	352 ( 59.8%)
Orchiectomy	32 ( 8.6%)	18 ( 8.3%)	50 ( 8.5%)
Prostatectomy	115 ( 30.8%)	72 ( 33.3%)	187 ( 31.7%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	365 ( 97.9%)	209 ( 96.8%)	574 ( 97.5%)
Ja	8 ( 2.1%)	7 ( 3.2%)	15 ( 2.5%)
Therapieabbruch			
Nein	214 ( 57.4%)	51 ( 23.6%)	265 ( 45.0%)
Ja	159 ( 42.6%)	165 ( 76.4%)	324 ( 55.0%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: 75-84

	Darolutamide N=384 (100%)	Placebo N=209 (100%)	Total N=593 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	384	209	593
Nmiss	0	0	0
Mean	78.9	78.9	78.9
SD	2.8	2.8	2.8
Min	75	75	75
Median	79.0	79.0	79.0
Max	84	84	84
<b>Geografische Region</b>			
North America	45 ( 11.7%)	27 ( 12.9%)	72 ( 12.1%)
Asia Pacific	58 ( 15.1%)	34 ( 16.3%)	92 ( 15.5%)
Rest of the World	47 ( 12.2%)	19 ( 9.1%)	66 ( 11.1%)
Europe	234 ( 60.9%)	129 ( 61.7%)	363 ( 61.2%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	380	206	586
Nmiss	4	3	7
Mean	8.8	8.7	8.7
SD	4.9	5.3	5.1
Min	0	0	0
Median	8.3	7.8	8.0
Max	24	29	29
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	9 ( 2.3%)	7 ( 3.3%)	16 ( 2.7%)
N0	220 ( 57.3%)	99 ( 47.4%)	319 ( 53.8%)
N1	29 ( 7.6%)	25 ( 12.0%)	54 ( 9.1%)
NX	126 ( 32.8%)	78 ( 37.3%)	204 ( 34.4%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	16 ( 4.2%)	7 ( 3.3%)	23 ( 3.9%)
<7	88 ( 22.9%)	55 ( 26.3%)	143 ( 24.1%)
>=7	280 ( 72.9%)	147 ( 70.3%)	427 ( 72.0%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	249 ( 64.8%)	128 ( 61.2%)	377 ( 63.6%)
> 6 MONTHS	135 ( 35.2%)	81 ( 38.8%)	216 ( 36.4%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: 75-84

	Darolutamide N=384 (100%)	Placebo N=209 (100%)	Total N=593 (100%)
ECOG			
0	233 ( 60.7%)	141 ( 67.5%)	374 ( 63.1%)
1	151 ( 39.3%)	68 ( 32.5%)	219 ( 36.9%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	22 ( 5.7%)	14 ( 6.7%)	36 ( 6.1%)
1	61 ( 15.9%)	28 ( 13.4%)	89 ( 15.0%)
>=2	301 ( 78.4%)	167 ( 79.9%)	468 ( 78.9%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	268 ( 69.8%)	156 ( 74.6%)	424 ( 71.5%)
Orchiectomy	36 ( 9.4%)	22 ( 10.5%)	58 ( 9.8%)
Prostatectomy	80 ( 20.8%)	31 ( 14.8%)	111 ( 18.7%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	370 ( 96.4%)	198 ( 94.7%)	568 ( 95.8%)
Ja	14 ( 3.6%)	11 ( 5.3%)	25 ( 4.2%)
Therapieabbruch			
Nein	181 ( 47.1%)	57 ( 27.3%)	238 ( 40.1%)
Ja	203 ( 52.9%)	152 ( 72.7%)	355 ( 59.9%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)  
Subgruppenkategorie: >=85

	Darolutamide N=85 (100%)	Placebo N=45 (100%)	Total N=130 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	85	45	130
Nmiss	0	0	0
Mean	87.1	87.2	87.2
SD	2.0	2.0	2.0
Min	85	85	85
Median	87.0	87.0	87.0
Max	95	92	95
<b>Geografische Region</b>			
North America	13 ( 15.3%)	5 ( 11.1%)	18 ( 13.8%)
Asia Pacific	19 ( 22.4%)	6 ( 13.3%)	25 ( 19.2%)
Rest of the World	6 ( 7.1%)	3 ( 6.7%)	9 ( 6.9%)
Europe	47 ( 55.3%)	31 ( 68.9%)	78 ( 60.0%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	84	45	129
Nmiss	1	0	1
Mean	9.1	10.0	9.4
SD	5.6	5.3	5.5
Min	0	0	0
Median	8.2	10.7	8.8
Max	28	20	28
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	4 ( 4.7%)	0 ( 0.0%)	4 ( 3.1%)
N0	52 ( 61.2%)	27 ( 60.0%)	79 ( 60.8%)
N1	1 ( 1.2%)	2 ( 4.4%)	3 ( 2.3%)
NX	28 ( 32.9%)	16 ( 35.6%)	44 ( 33.8%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	3 ( 3.5%)	2 ( 4.4%)	5 ( 3.8%)
<7	19 ( 22.4%)	14 ( 31.1%)	33 ( 25.4%)
>=7	63 ( 74.1%)	29 ( 64.4%)	92 ( 70.8%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	57 ( 67.1%)	25 ( 55.6%)	82 ( 63.1%)
> 6 MONTHS	28 ( 32.9%)	20 ( 44.4%)	48 ( 36.9%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie: >=85

	Darolutamide N=85 (100%)	Placebo N=45 (100%)	Total N=130 (100%)
ECOG			
0	49 ( 57.6%)	24 ( 53.3%)	73 ( 56.2%)
1	36 ( 42.4%)	21 ( 46.7%)	57 ( 43.8%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	2 ( 2.4%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.5%)
1	16 ( 18.8%)	6 ( 13.3%)	22 ( 16.9%)
>=2	67 ( 78.8%)	39 ( 86.7%)	106 ( 81.5%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	70 ( 82.4%)	37 ( 82.2%)	107 ( 82.3%)
Orchiectomy	10 ( 11.8%)	4 ( 8.9%)	14 ( 10.8%)
Prostatectomy	5 ( 5.9%)	4 ( 8.9%)	9 ( 6.9%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	74 ( 87.1%)	42 ( 93.3%)	116 ( 89.2%)
Ja	11 ( 12.9%)	3 ( 6.7%)	14 ( 10.8%)
Therapieabbruch			
Nein	26 ( 30.6%)	9 ( 20.0%)	35 ( 26.9%)
Ja	59 ( 69.4%)	36 ( 80.0%)	95 ( 73.1%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: North America

	Darolutamide N=108 (100%)	Placebo N=76 (100%)	Total N=184 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	108	76	184
Nmiss	0	0	0
Mean	74.8	73.0	74.0
SD	8.9	7.9	8.5
Min	48	56	48
Median	75.5	73.0	74.0
Max	95	90	95
<b>Geografische Region</b>			
North America	108 (100.0%)	76 (100.0%)	184 (100.0%)
Asia Pacific	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Rest of the World	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Europe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	105	73	178
Nmiss	3	3	6
Mean	9.6	9.7	9.6
SD	5.8	6.3	6.0
Min	2	0	0
Median	8.8	9.1	8.9
Max	28	29	29
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	4 ( 3.7%)	5 ( 6.6%)	9 ( 4.9%)
N0	60 ( 55.6%)	33 ( 43.4%)	93 ( 50.5%)
N1	7 ( 6.5%)	9 ( 11.8%)	16 ( 8.7%)
NX	37 ( 34.3%)	29 ( 38.2%)	66 ( 35.9%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	3 ( 2.8%)	4 ( 5.3%)	7 ( 3.8%)
<7	18 ( 16.7%)	17 ( 22.4%)	35 ( 19.0%)
>=7	87 ( 80.6%)	55 ( 72.4%)	142 ( 77.2%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	68 ( 63.0%)	49 ( 64.5%)	117 ( 63.6%)
> 6 MONTHS	40 ( 37.0%)	27 ( 35.5%)	67 ( 36.4%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: North America

	Darolutamide N=108 (100%)	Placebo N=76 (100%)	Total N=184 (100%)
ECOG			
0	79 ( 73.1%)	60 ( 78.9%)	139 ( 75.5%)
1	29 ( 26.9%)	16 ( 21.1%)	45 ( 24.5%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	0 ( 0.0%)	1 ( 1.3%)	1 ( 0.5%)
1	25 ( 23.1%)	17 ( 22.4%)	42 ( 22.8%)
>=2	83 ( 76.9%)	58 ( 76.3%)	141 ( 76.6%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	61 ( 56.5%)	42 ( 55.3%)	103 ( 56.0%)
Orchiectomy	2 ( 1.9%)	2 ( 2.6%)	4 ( 2.2%)
Prostatectomy	45 ( 41.7%)	32 ( 42.1%)	77 ( 41.8%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	89 ( 82.4%)	63 ( 82.9%)	152 ( 82.6%)
Ja	19 ( 17.6%)	13 ( 17.1%)	32 ( 17.4%)
Therapieabbruch			
Nein	58 ( 53.7%)	15 ( 19.7%)	73 ( 39.7%)
Ja	50 ( 46.3%)	61 ( 80.3%)	111 ( 60.3%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: Asia Pacific

	Darolutamide N=119 (100%)	Placebo N=67 (100%)	Total N=186 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	119	67	186
Nmiss	0	0	0
Mean	76.7	75.7	76.4
SD	7.3	7.1	7.2
Min	56	56	56
Median	77.0	75.0	77.0
Max	90	89	90
<b>Geografische Region</b>			
North America	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Asia Pacific	119 (100.0%)	67 (100.0%)	186 (100.0%)
Rest of the World	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Europe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	119	67	186
Nmiss	0	0	0
Mean	6.2	6.6	6.4
SD	3.6	4.0	3.7
Min	1	1	1
Median	5.7	6.2	5.7
Max	19	17	19
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	1 ( 0.8%)	1 ( 1.5%)	2 ( 1.1%)
N0	87 ( 73.1%)	40 ( 59.7%)	127 ( 68.3%)
N1	27 ( 22.7%)	22 ( 32.8%)	49 ( 26.3%)
NX	4 ( 3.4%)	4 ( 6.0%)	8 ( 4.3%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	3 ( 4.5%)	3 ( 1.6%)
<7	8 ( 6.7%)	5 ( 7.5%)	13 ( 7.0%)
>=7	111 ( 93.3%)	59 ( 88.1%)	170 ( 91.4%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	91 ( 76.5%)	45 ( 67.2%)	136 ( 73.1%)
> 6 MONTHS	28 ( 23.5%)	22 ( 32.8%)	50 ( 26.9%)





Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: Asia Pacific

	Darolutamide N=119 (100%)	Placebo N=67 (100%)	Total N=186 (100%)
ECOG			
0	88 ( 73.9%)	52 ( 77.6%)	140 ( 75.3%)
1	31 ( 26.1%)	15 ( 22.4%)	46 ( 24.7%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	0 ( 0.0%)	1 ( 1.5%)	1 ( 0.5%)
1	5 ( 4.2%)	1 ( 1.5%)	6 ( 3.2%)
>=2	114 ( 95.8%)	65 ( 97.0%)	179 ( 96.2%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	94 ( 79.0%)	55 ( 82.1%)	149 ( 80.1%)
Orchiectomy	2 ( 1.7%)	1 ( 1.5%)	3 ( 1.6%)
Prostatectomy	23 ( 19.3%)	11 ( 16.4%)	34 ( 18.3%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	113 ( 95.0%)	63 ( 94.0%)	176 ( 94.6%)
Ja	6 ( 5.0%)	4 ( 6.0%)	10 ( 5.4%)
Therapieabbruch			
Nein	57 ( 47.9%)	20 ( 29.9%)	77 ( 41.4%)
Ja	62 ( 52.1%)	47 ( 70.1%)	109 ( 58.6%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: Rest of the World

	Darolutamide N=107 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=172 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	107	65	172
Nmiss	0	0	0
Mean	73.3	71.6	72.7
SD	7.5	7.6	7.5
Min	56	55	55
Median	74.0	72.0	73.0
Max	88	88	88
<b>Geografische Region</b>			
North America	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Asia Pacific	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Rest of the World	107 (100.0%)	65 (100.0%)	172 (100.0%)
Europe	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	107	65	172
Nmiss	0	0	0
Mean	7.7	8.1	7.9
SD	4.2	4.8	4.5
Min	1	2	1
Median	7.0	6.9	7.0
Max	22	21	22
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
N0	58 ( 54.2%)	41 ( 63.1%)	99 ( 57.6%)
N1	6 ( 5.6%)	3 ( 4.6%)	9 ( 5.2%)
NX	43 ( 40.2%)	21 ( 32.3%)	64 ( 37.2%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<7	23 ( 21.5%)	18 ( 27.7%)	41 ( 23.8%)
>=7	84 ( 78.5%)	47 ( 72.3%)	131 ( 76.2%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	77 ( 72.0%)	44 ( 67.7%)	121 ( 70.3%)
> 6 MONTHS	30 ( 28.0%)	21 ( 32.3%)	51 ( 29.7%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie: Rest of the World

	Darolutamide N=107 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=172 (100%)
ECOG			
0	63 ( 58.9%)	45 ( 69.2%)	108 ( 62.8%)
1	44 ( 41.1%)	20 ( 30.8%)	64 ( 37.2%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	15 ( 14.0%)	8 ( 12.3%)	23 ( 13.4%)
1	32 ( 29.9%)	17 ( 26.2%)	49 ( 28.5%)
>=2	60 ( 56.1%)	40 ( 61.5%)	100 ( 58.1%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	63 ( 58.9%)	36 ( 55.4%)	99 ( 57.6%)
Orchiectomy	22 ( 20.6%)	12 ( 18.5%)	34 ( 19.8%)
Prostatectomy	22 ( 20.6%)	17 ( 26.2%)	39 ( 22.7%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	106 ( 99.1%)	61 ( 93.8%)	167 ( 97.1%)
Ja	1 ( 0.9%)	4 ( 6.2%)	5 ( 2.9%)
Therapieabbruch			
Nein	55 ( 51.4%)	24 ( 36.9%)	79 ( 45.9%)
Ja	52 ( 48.6%)	41 ( 63.1%)	93 ( 54.1%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region  
Subgruppenkategorie: Europe

	Darolutamide N=621 (100%)	Placebo N=346 (100%)	Total N=967 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	621	346	967
Nmiss	0	0	0
Mean	73.3	73.0	73.2
SD	7.7	8.5	8.0
Min	52	50	50
Median	74.0	74.0	74.0
Max	94	92	94
<b>Geografische Region</b>			
North America	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Asia Pacific	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Rest of the World	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Europe	621 (100.0%)	346 (100.0%)	967 (100.0%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	619	343	962
Nmiss	2	3	5
Mean	8.0	7.7	7.9
SD	4.5	4.7	4.6
Min	0	0	0
Median	7.4	6.8	7.1
Max	21	22	22
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	20 ( 3.2%)	7 ( 2.0%)	27 ( 2.8%)
N0	319 ( 51.4%)	172 ( 49.7%)	491 ( 50.8%)
N1	47 ( 7.6%)	28 ( 8.1%)	75 ( 7.8%)
NX	235 ( 37.8%)	139 ( 40.2%)	374 ( 38.7%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	24 ( 3.9%)	10 ( 2.9%)	34 ( 3.5%)
<7	168 ( 27.1%)	102 ( 29.5%)	270 ( 27.9%)
>=7	429 ( 69.1%)	234 ( 67.6%)	663 ( 68.6%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	431 ( 69.4%)	233 ( 67.3%)	664 ( 68.7%)
> 6 MONTHS	190 ( 30.6%)	113 ( 32.7%)	303 ( 31.3%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie: Europe

	Darolutamide N=621 (100%)	Placebo N=346 (100%)	Total N=967 (100%)
ECOG			
0	420 ( 67.6%)	234 ( 67.6%)	654 ( 67.6%)
1	201 ( 32.4%)	112 ( 32.4%)	313 ( 32.4%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	36 ( 5.8%)	21 ( 6.1%)	57 ( 5.9%)
1	116 ( 18.7%)	68 ( 19.7%)	184 ( 19.0%)
>=2	469 ( 75.5%)	257 ( 74.3%)	726 ( 75.1%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	407 ( 65.5%)	237 ( 68.5%)	644 ( 66.6%)
Orchiectomy	65 ( 10.5%)	35 ( 10.1%)	100 ( 10.3%)
Prostatectomy	149 ( 24.0%)	74 ( 21.4%)	223 ( 23.1%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	611 ( 98.4%)	339 ( 98.0%)	950 ( 98.2%)
Ja	10 ( 1.6%)	7 ( 2.0%)	17 ( 1.8%)
Therapieabbruch			
Nein	297 ( 47.8%)	88 ( 25.4%)	385 ( 39.8%)
Ja	324 ( 52.2%)	258 ( 74.6%)	582 ( 60.2%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie: Missing

	Darolutamide N=27 (100%)	Placebo N=17 (100%)	Total N=44 (100%)
Alter (Jahre)			
n	27	17	44
Nmiss	0	0	0
Mean	77.1	74.8	76.2
SD	6.0	8.2	6.9
Min	67	59	59
Median	77.0	75.0	77.0
Max	87	87	87
Geografische Region			
North America	3 ( 11.1%)	4 ( 23.5%)	7 ( 15.9%)
Asia Pacific	0 ( 0.0%)	3 ( 17.6%)	3 ( 6.8%)
Rest of the World	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Europe	24 ( 88.9%)	10 ( 58.8%)	34 ( 77.3%)
Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)			
n	23	13	36
Nmiss	4	4	8
Mean	11.3	10.4	11.0
SD	5.9	7.8	6.6
Min	1	0	0
Median	10.8	10.0	10.4
Max	21	29	29
Regionale Lymphknotenklassifikation			
Missing	4 ( 14.8%)	4 ( 23.5%)	8 ( 18.2%)
N0	9 ( 33.3%)	7 ( 41.2%)	16 ( 36.4%)
N1	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
NX	14 ( 51.9%)	6 ( 35.3%)	20 ( 45.5%)
Gleason-Score bei Diagnose			
Missing	27 (100.0%)	17 (100.0%)	44 (100.0%)
<7	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
>=7	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
PSA-Verdopplungszeit			
<= 6 MONTHS	18 ( 66.7%)	8 ( 47.1%)	26 ( 59.1%)
> 6 MONTHS	9 ( 33.3%)	9 ( 52.9%)	18 ( 40.9%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie: Missing

	Darolutamide N=27 (100%)	Placebo N=17 (100%)	Total N=44 (100%)
ECOG			
0	15 ( 55.6%)	10 ( 58.8%)	25 ( 56.8%)
1	12 ( 44.4%)	7 ( 41.2%)	19 ( 43.2%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	0 ( 0.0%)	1 ( 5.9%)	1 ( 2.3%)
1	4 ( 14.8%)	1 ( 5.9%)	5 ( 11.4%)
>=2	23 ( 85.2%)	15 ( 88.2%)	38 ( 86.4%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	19 ( 70.4%)	10 ( 58.8%)	29 ( 65.9%)
Orchiectomy	4 ( 14.8%)	4 ( 23.5%)	8 ( 18.2%)
Prostatectomy	4 ( 14.8%)	3 ( 17.6%)	7 ( 15.9%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	26 ( 96.3%)	17 (100.0%)	43 ( 97.7%)
Ja	1 ( 3.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 2.3%)
Therapieabbruch			
Nein	10 ( 37.0%)	4 ( 23.5%)	14 ( 31.8%)
Ja	17 ( 63.0%)	13 ( 76.5%)	30 ( 68.2%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose  
 Subgruppenkategorie: <7

	Darolutamide N=217 (100%)	Placebo N=142 (100%)	Total N=359 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	217	142	359
Nmiss	0	0	0
Mean	74.1	73.7	73.9
SD	7.8	8.4	8.0
Min	54	52	52
Median	74.0	74.0	74.0
Max	91	91	91
<b>Geografische Region</b>			
North America	18 ( 8.3%)	17 ( 12.0%)	35 ( 9.7%)
Asia Pacific	8 ( 3.7%)	5 ( 3.5%)	13 ( 3.6%)
Rest of the World	23 ( 10.6%)	18 ( 12.7%)	41 ( 11.4%)
Europe	168 ( 77.4%)	102 ( 71.8%)	270 ( 75.2%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	217	142	359
Nmiss	0	0	0
Mean	9.8	9.8	9.8
SD	5.0	5.0	5.0
Min	0	3	0
Median	9.6	9.0	9.3
Max	28	22	28
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	5 ( 2.3%)	2 ( 1.4%)	7 ( 1.9%)
N0	116 ( 53.5%)	74 ( 52.1%)	190 ( 52.9%)
N1	8 ( 3.7%)	6 ( 4.2%)	14 ( 3.9%)
NX	88 ( 40.6%)	60 ( 42.3%)	148 ( 41.2%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<7	217 (100.0%)	142 (100.0%)	359 (100.0%)
>=7	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	150 ( 69.1%)	94 ( 66.2%)	244 ( 68.0%)
> 6 MONTHS	67 ( 30.9%)	48 ( 33.8%)	115 ( 32.0%)





Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie: <7

	Darolutamide N=217 (100%)	Placebo N=142 (100%)	Total N=359 (100%)
ECOG			
0	136 ( 62.7%)	95 ( 66.9%)	231 ( 64.3%)
1	81 ( 37.3%)	47 ( 33.1%)	128 ( 35.7%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	21 ( 9.7%)	9 ( 6.3%)	30 ( 8.4%)
1	35 ( 16.1%)	24 ( 16.9%)	59 ( 16.4%)
>=2	161 ( 74.2%)	109 ( 76.8%)	270 ( 75.2%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	144 ( 66.4%)	95 ( 66.9%)	239 ( 66.6%)
Orchiectomy	20 ( 9.2%)	17 ( 12.0%)	37 ( 10.3%)
Prostatectomy	53 ( 24.4%)	30 ( 21.1%)	83 ( 23.1%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	213 ( 98.2%)	137 ( 96.5%)	350 ( 97.5%)
Ja	4 ( 1.8%)	5 ( 3.5%)	9 ( 2.5%)
Therapieabbruch			
Nein	121 ( 55.8%)	41 ( 28.9%)	162 ( 45.1%)
Ja	96 ( 44.2%)	101 ( 71.1%)	197 ( 54.9%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose  
 Subgruppenkategorie: >=7

	Darolutamide N=711 (100%)	Placebo N=395 (100%)	Total N=1106 (100%)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	711	395	1106
Nmiss	0	0	0
Mean	73.7	72.9	73.4
SD	7.9	8.2	8.0
Min	48	50	48
Median	74.0	73.0	74.0
Max	95	92	95
<b>Geografische Region</b>			
North America	87 ( 12.2%)	55 ( 13.9%)	142 ( 12.8%)
Asia Pacific	111 ( 15.6%)	59 ( 14.9%)	170 ( 15.4%)
Rest of the World	84 ( 11.8%)	47 ( 11.9%)	131 ( 11.8%)
Europe	429 ( 60.3%)	234 ( 59.2%)	663 ( 59.9%)
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis Studienmedikation (Jahre)</b>			
n	710	393	1103
Nmiss	1	2	3
Mean	7.2	7.1	7.2
SD	4.2	4.6	4.4
Min	0	0	0
Median	6.6	6.3	6.6
Max	25	22	25
<b>Regionale Lymphknotenklassifikation</b>			
Missing	16 ( 2.3%)	7 ( 1.8%)	23 ( 2.1%)
N0	399 ( 56.1%)	205 ( 51.9%)	604 ( 54.6%)
N1	79 ( 11.1%)	56 ( 14.2%)	135 ( 12.2%)
NX	217 ( 30.5%)	127 ( 32.2%)	344 ( 31.1%)
<b>Gleason-Score bei Diagnose</b>			
Missing	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
<7	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
>=7	711 (100.0%)	395 (100.0%)	1106 (100.0%)
<b>PSA-Verdopplungszeit</b>			
<= 6 MONTHS	499 ( 70.2%)	269 ( 68.1%)	768 ( 69.4%)
> 6 MONTHS	212 ( 29.8%)	126 ( 31.9%)	338 ( 30.6%)



Table 1.2 / 1: Demographie nach Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie: >=7

	Darolutamide N=711 (100%)	Placebo N=395 (100%)	Total N=1106 (100%)
ECOG			
0	499 ( 70.2%)	286 ( 72.4%)	785 ( 71.0%)
1	212 ( 29.8%)	109 ( 27.6%)	321 ( 29.0%)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien			
Missing	30 ( 4.2%)	21 ( 5.3%)	51 ( 4.6%)
1	139 ( 19.5%)	78 ( 19.7%)	217 ( 19.6%)
>=2	542 ( 76.2%)	296 ( 74.9%)	838 ( 75.8%)
Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom			
Kein chirurgischer Eingriff	462 ( 65.0%)	265 ( 67.1%)	727 ( 65.7%)
Orchiectomy	67 ( 9.4%)	29 ( 7.3%)	96 ( 8.7%)
Prostatectomy	182 ( 25.6%)	101 ( 25.6%)	283 ( 25.6%)
Gebrauch von knochenprotektiven/knochengerichteten Wirkstoffen			
Nein	680 ( 95.6%)	372 ( 94.2%)	1052 ( 95.1%)
Ja	31 ( 4.4%)	23 ( 5.8%)	54 ( 4.9%)
Therapieabbruch			
Nein	336 ( 47.3%)	102 ( 25.8%)	438 ( 39.6%)
Ja	375 ( 52.7%)	293 ( 74.2%)	668 ( 60.4%)

\*: Für diese Kategorie wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da die Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten enthält.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_demo\_sub.sas 24APR2020 13:43  
 End of table



## **2. Ergebnistabellen**



## 2.1 Analysen auf Hauptebene (Gesamtpopulation)

### 2.1.1 Mortalität

Table 2.1.1 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben (OS)	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	106 (19.1%)	NB [46.9; NB ]	0.68 [0.53;0.88]	p=0.003
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	80 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	0.68 [0.52;0.90]	p=0.007
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	106 (19.1%)	NB [46.2; NB ]	0.65 [0.51;0.84]	p=<.001

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table



**Table 2.1.1 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Log-rank Test	
Gesamtüberleben (OS)	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	106 (19.1%)	NB [46.9; NB ]	0.69 [0.53;0.88]	p=0.003	0.003
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	80 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	0.68 [0.51;0.90]	p=0.007	0.007
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode	955	148 (15.5%)	NB [56.1; NB ]	554	106 (19.1%)	NB [46.2; NB ]	0.66 [0.51;0.84]	p=0.001	<.001

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50

End of table



Table 2.1.1 / 3: Gesamtüberleben - Restricted Mean (Tage) (full analysis set)

Zeitraum	Mittelwert		Differenz Darolutamide - Placebo
	Darolutamide	Placebo	
1 Jahr (365.25 Tage)	360.3	360.8	-0.5
2 Jahre (730.5 Tage)	702.5	696.1	6.5
3 Jahre (1095.75 Tage)	1019.5	993.2	26.3
4 Jahre (1461 Tage)	1309.2	1250.2	59.0
Maximale verfügbare Zeit (1811 Tage)	1539.1	1443.1	96.0

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_restricted.sas 24APR2020 13:54

End of table



## 2.1.2 Morbidität

Table 2.1.2 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zur ersten zytotoxischen Chemotherapie	955	127 (13.3%)	NB [NB ; NB ]	554	98 (17.7%)	NB [NB ; NB ]	0.60 [0.46;0.78]	p=<.001
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	955	29 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.30;0.84]	p=0.009
Zeit bis zum ersten prostataspezifischen invasiven Verfahren	955	45 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	554	53 ( 9.6%)	NB [NB ; NB ]	0.42 [0.28;0.62]	p=<.001
Zeit bis zur antineoplastischen Therapie	955	85 ( 8.9%)	NB [NB ; NB ]	554	105 (19.0%)	NB [49.7; NB ]	0.36 [0.27;0.48]	p=<.001
Zeit bis zur Verschlechterung >=2 des BPI-SF Item 3	955	287 (30.1%)	NB [48.0; NB ]	554	196 (35.4%)	32.4 [26.9; 40.5]	0.67 [0.56;0.80]	p=<.001
Zeit bis zur Verbesserung >=2 des BPI-SF Item 3	955	137 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [44.2; NB ]	0.92 [0.68;1.24]	p=0.590
Zeit bis zur Verschlechterung >=7 des EQ-5D Visual Analog scale	955	393 (41.2%)	25.9 [22.6; 29.5]	554	191 (34.5%)	19.5 [16.0; 23.8]	0.87 [0.73;1.03]	p=0.112
Zeit bis zur Verschlechterung >=10 des EQ-5D Visual Analog scale	955	378 (39.6%)	27.7 [24.7; 31.1]	554	175 (31.6%)	20.2 [18.5; 32.5]	0.91 [0.75;1.09]	p=0.294
Zeit bis zur Verbesserung >=7 des EQ-5D Visual Analog scale	955	311 (32.6%)	40.2 [33.2; 40.7]	554	148 (26.7%)	33.1 [24.6; 41.3]	1.05 [0.86;1.28]	p=0.659
Zeit bis zur Verbesserung >=10 des EQ-5D Visual Analog scale	955	293 (30.7%)	40.5 [36.8; 45.2]	554	140 (25.3%)	33.1 [28.2; NB ]	1.06 [0.86;1.30]	p=0.600

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table





Table 2.1.2 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	Log-rank Test
Zeit bis zur ersten zytotoxischen Chemotherapie	955	127 (13.3%)	NB [NB ; NB ]	554	98 (17.7%)	NB [NB ; NB ]	0.58 [0.44;0.75]	p=<.001	<.001
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	955	29 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.29;0.81]	p=0.006	0.005
Zeit bis zum ersten prostataspezifischen invasiven Verfahren	955	45 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	554	53 ( 9.6%)	NB [NB ; NB ]	0.42 [0.28;0.62]	p=<.001	<.001
Zeit bis zur antineoplastischen Therapie	955	85 ( 8.9%)	NB [NB ; NB ]	554	105 (19.0%)	NB [49.7; NB ]	0.36 [0.27;0.48]	p=<.001	<.001
Zeit bis zur Verschlechterung >=2 des BPI-SF Item 3	955	287 (30.1%)	NB [48.0; NB ]	554	196 (35.4%)	32.4 [26.9; 40.5]	0.67 [0.56;0.80]	p=<.001	<.001
Zeit bis zur Verbesserung >=2 des BPI-SF Item 3	955	137 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [44.2; NB ]	0.93 [0.69;1.25]	p=0.617	0.615
Zeit bis zur Verschlechterung >=7 des EQ-5D Visual Analog scale	955	393 (41.2%)	25.9 [22.6; 29.5]	554	191 (34.5%)	19.5 [16.0; 23.8]	0.87 [0.72;1.03]	p=0.112	0.102
Zeit bis zur Verschlechterung >=10 des EQ-5D Visual Analog scale	955	378 (39.6%)	27.7 [24.7; 31.1]	554	175 (31.6%)	20.2 [18.5; 32.5]	0.91 [0.75;1.09]	p=0.296	0.284
Zeit bis zur Verbesserung >=7 des EQ-5D Visual Analog scale	955	311 (32.6%)	40.2 [33.2; 40.7]	554	148 (26.7%)	33.1 [24.6; 41.3]	1.05 [0.86;1.29]	p=0.622	0.614
Zeit bis zur Verbesserung >=10 des EQ-5D Visual Analog scale	955	293 (30.7%)	40.5 [36.8; 45.2]	554	140 (25.3%)	33.1 [28.2; NB ]	1.06 [0.86;1.30]	p=0.596	0.587

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungsanzuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50

End of table



Table 2.1.2 / 3: Deskriptive Statistik des BPI-SF, Item 3 (full analysis set)

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
VISIT 1 /D1	Darolutamide (N=955)	894	61	1.5	2.2	0	0.0	10
	Placebo (N=554)	518	36	1.5	2.1	0	0.1	10
	Total (N=1509)	1412	97	1.5	2.2	0	0.0	10
VISIT 4 /W16	Darolutamide (N=913)	827	86	1.5	2.2	0	0.0	9
	Placebo (N=516)	455	61	1.8	2.4	0	0.3	10
	Total (N=1429)	1282	147	1.6	2.3	0	0.0	10
VISIT 5 /W32	Darolutamide (N=858)	727	131	1.5	2.2	0	0.0	10
	Placebo (N=405)	341	64	1.7	2.3	0	0.4	9
	Total (N=1263)	1068	195	1.5	2.2	0	0.0	10
VISIT 6 /W48	Darolutamide (N=780)	617	163	1.3	2.2	0	0.0	9
	Placebo (N=319)	227	92	1.6	2.4	0	0.0	9
	Total (N=1099)	844	255	1.3	2.2	0	0.0	9
VISIT 7 /W64	Darolutamide (N=714)	526	188	1.0	1.9	0	0.0	10
	Placebo (N=269)	186	83	1.5	2.4	0	0.0	10
	Total (N=983)	712	271	1.2	2.1	0	0.0	10
VISIT 8 /W80	Darolutamide (N=662)	462	200	1.0	2.0	0	0.0	9
	Placebo (N=233)	143	90	1.4	2.1	0	0.0	9
	Total (N=895)	605	290	1.1	2.0	0	0.0	9
VISIT 9 /W96	Darolutamide (N=609)	411	198	1.1	2.0	0	0.0	10
	Placebo (N=204)	119	85	1.1	2.0	0	0.0	10
	Total (N=813)	530	283	1.1	2.0	0	0.0	10
VISIT 10 /W112	Darolutamide (N=522)	334	188	1.0	1.9	0	0.0	9
	Placebo (N=165)	98	67	0.9	1.7	0	0.0	8
	Total (N=687)	432	255	1.0	1.8	0	0.0	9
VISIT 11 /W128	Darolutamide (N=406)	257	149	0.9	1.9	0	0.0	9
	Placebo (N=122)	66	56	0.9	1.8	0	0.0	9
	Total (N=528)	323	205	0.9	1.8	0	0.0	9
VISIT 12 /W144	Darolutamide (N=315)	190	125	1.0	2.0	0	0.0	9
	Placebo (N=78)	40	38	1.1	2.1	0	0.0	9
	Total (N=393)	230	163	1.0	2.0	0	0.0	9
VISIT 13 /W160	Darolutamide (N=206)	115	91	0.9	2.0	0	0.0	9



Table 2.1.2 / 3: Deskriptive Statistik des BPI-SF, Item 3 (full analysis set)

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Placebo (N=50)	25	25	0.6	1.3	0	0.0	5
	Total (N=256)	140	116	0.9	1.9	0	0.0	9
VISIT 14 /W176	Darolutamide (N=147)	87	60	1.0	2.0	0	0.0	9
	Placebo (N=37)	15	22	1.0	2.2	0	0.0	8
	Total (N=184)	102	82	1.0	2.0	0	0.0	9
VISIT 15 /W192	Darolutamide (N=89)	53	36	0.7	1.7	0	0.0	8
	Placebo (N=26)	10	16	0.4	0.8	0	0.0	2
	Total (N=115)	63	52	0.7	1.6	0	0.0	8
VISIT 16 /W208	Darolutamide (N=55)	33	22	0.5	1.0	0	0.0	4
	Placebo (N=13)	5	8	1.1	1.7	0	0.0	4
	Total (N=68)	38	30	0.6	1.1	0	0.0	4
VISIT 17 /W224	Darolutamide (N=33)	18	15	0.6	1.2	0	0.0	4
	Placebo (N=5)	2	3	0.0	0.0	0	0.0	0
	Total (N=38)	20	18	0.5	1.2	0	0.0	4
VISIT 18 /W240	Darolutamide (N=15)	9	6	0.6	0.9	0	0.0	2
	Placebo (N=4)	2	2	0.0	0.0	0	0.0	0
	Total (N=19)	11	8	0.5	0.9	0	0.0	2
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Darolutamide (N=351)	156	195	1.6	2.4	0	0.0	9
	Placebo (N=336)	180	156	1.8	2.4	0	0.4	9
	Total (N=687)	336	351	1.7	2.4	0	0.0	9
FOLLOW-UP 1 /W16	Darolutamide (N=238)	90	148	1.5	2.3	0	0.0	9
	Placebo (N=247)	87	160	1.4	2.2	0	0.0	8
	Total (N=485)	177	308	1.5	2.2	0	0.0	9
FOLLOW-UP 2 /W32	Darolutamide (N=181)	57	124	1.5	2.3	0	0.0	10
	Placebo (N=214)	64	150	1.4	2.3	0	0.0	8
	Total (N=395)	121	274	1.5	2.3	0	0.0	10
FOLLOW-UP 3 /W48	Darolutamide (N=132)	39	93	1.9	2.6	0	0.0	8
	Placebo (N=189)	55	134	0.9	1.6	0	0.0	7
	Total (N=321)	94	227	1.3	2.1	0	0.0	8
FOLLOW-UP 4 /W64	Darolutamide (N=99)	30	69	1.7	2.2	0	0.1	7
	Placebo (N=153)	40	113	1.0	2.0	0	0.0	7



Table 2.1.2 / 3: Deskriptive Statistik des BPI-SF, Item 3 (full analysis set)

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=252)	70	182	1.3	2.1	0	0.0	7
FOLLOW-UP 5 /W80	Darolutamide (N=70)	19	51	2.4	3.2	0	0.4	10
	Placebo (N=125)	32	93	1.1	2.0	0	0.0	7
	Total (N=195)	51	144	1.6	2.6	0	0.0	10
FOLLOW-UP 6 /W96	Darolutamide (N=53)	16	37	2.7	3.5	0	0.5	9
	Placebo (N=91)	22	69	0.8	1.7	0	0.0	7
	Total (N=144)	38	106	1.6	2.7	0	0.0	9
FOLLOW-UP 7 /W112	Darolutamide (N=40)	14	26	1.6	2.8	0	0.0	9
	Placebo (N=68)	17	51	1.1	2.4	0	0.0	7
	Total (N=108)	31	77	1.3	2.6	0	0.0	9
FOLLOW-UP 8 /W128	Darolutamide (N=24)	9	15	1.5	2.3	0	0.0	6
	Placebo (N=47)	13	34	1.5	2.7	0	0.0	9
	Total (N=71)	22	49	1.5	2.5	0	0.0	9
FOLLOW-UP 9 /W144	Darolutamide (N=14)	7	7	2.1	2.6	0	1.0	6
	Placebo (N=28)	3	25	0.3	0.4	0	0.3	1
	Total (N=42)	10	32	1.6	2.3	0	0.5	6
FOLLOW-UP 10 /W160	Darolutamide (N=8)	3	5	2.1	2.9	0	0.9	5
	Placebo (N=17)	1	16	0.0	.	0	0.0	0
	Total (N=25)	4	21	1.6	2.6	0	0.4	5
FOLLOW-UP 11 /W176	Darolutamide (N=6)	2	4	0.0	0.0	0	0.0	0
	Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Total (N=14)	2	12	0.0	0.0	0	0.0	0
FOLLOW-UP 12 /W192	Darolutamide (N=1)	1	0	0.0	.	0	0.0	0
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=6)	1	5	0.0	.	0	0.0	0
FOLLOW-UP 13 /W208	Darolutamide (N=1)	1	0	0.0	.	0	0.0	0
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	1	4	0.0	.	0	0.0	0

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/tf\_mean\_deviation\_plot.sas 24APR2020 18:15

End of table



Table 2.1.2 / 4: Deskriptive Statistik des EQ-5D-VAS (full analysis set)

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Darolutamide (N=955)	21	934	70.3	21.4	9	80.0	95
	Placebo (N=554)	11	543	71.5	17.0	50	70.0	99
	Total (N=1509)	32	1477	70.8	19.7	9	75.0	99
VISIT 1 /D1	Darolutamide (N=955)	924	31	74.0	17.8	0	80.0	100
	Placebo (N=554)	539	15	72.4	19.1	5	75.0	100
	Total (N=1509)	1463	46	73.4	18.3	0	78.0	100
VISIT 4 /W16	Darolutamide (N=913)	868	45	74.9	17.3	4	80.0	100
	Placebo (N=516)	489	27	72.7	18.3	5	75.0	100
	Total (N=1429)	1357	72	74.1	17.7	4	79.0	100
VISIT 6 /W48	Darolutamide (N=780)	29	751	69.9	16.3	30	70.0	100
	Placebo (N=319)	24	295	75.0	14.2	40	77.0	100
	Total (N=1099)	53	1046	72.2	15.5	30	70.0	100
VISIT 7 /W64	Darolutamide (N=714)	74	640	72.4	16.6	30	75.0	100
	Placebo (N=269)	25	244	69.7	18.4	30	70.0	100
	Total (N=983)	99	884	71.7	17.0	30	75.0	100
VISIT 8 /W80	Darolutamide (N=662)	96	566	74.2	18.4	8	80.0	100
	Placebo (N=233)	33	200	78.5	15.3	30	80.0	100
	Total (N=895)	129	766	75.3	17.7	8	80.0	100
VISIT 9 /W96	Darolutamide (N=609)	97	512	73.4	18.6	8	80.0	100
	Placebo (N=204)	23	181	69.5	18.4	40	70.0	100
	Total (N=813)	120	693	72.7	18.6	8	80.0	100
VISIT 10 /W112	Darolutamide (N=522)	94	428	72.3	18.0	20	78.5	100
	Placebo (N=165)	9	156	62.9	18.6	40	66.0	80
	Total (N=687)	103	584	71.5	18.1	20	78.0	100
VISIT 11 /W128	Darolutamide (N=406)	76	330	73.2	17.7	6	75.0	100
	Placebo (N=122)	13	109	76.3	16.7	50	72.0	100
	Total (N=528)	89	439	73.7	17.5	6	75.0	100
VISIT 12 /W144	Darolutamide (N=315)	66	249	74.8	15.4	35	79.5	100
	Placebo (N=78)	14	64	66.6	24.6	9	73.0	91
	Total (N=393)	80	313	73.3	17.5	9	79.5	100
VISIT 13 /W160	Darolutamide (N=206)	57	149	70.7	16.1	30	70.0	100



Table 2.1.2 / 4: Deskriptive Statistik des EQ-5D-VAS (full analysis set)

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Placebo (N=50)	4	46	76.3	25.0	40	85.0	95
	Total (N=256)	61	195	71.1	16.6	30	70.0	100
VISIT 14 /W176	Darolutamide (N=147)	41	106	71.6	20.5	6	75.0	100
	Placebo (N=37)	2	35	45.0	52.3	8	45.0	82
	Total (N=184)	43	141	70.4	22.3	6	75.0	100
VISIT 15 /W192	Darolutamide (N=89)	29	60	77.2	13.4	49	80.0	100
	Placebo (N=26)	3	23	66.7	15.3	50	70.0	80
	Total (N=115)	32	83	76.3	13.7	49	80.0	100
VISIT 16 /W208	Darolutamide (N=55)	19	36	77.3	13.2	49	80.0	95
	Placebo (N=13)	1	12	70.0	.	70	70.0	70
	Total (N=68)	20	48	77.0	13.0	49	80.0	95
VISIT 17 /W224	Darolutamide (N=33)	5	28	67.8	9.0	55	69.0	80
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	5	33	67.8	9.0	55	69.0	80
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Darolutamide (N=351)	196	155	66.7	19.0	0	70.0	100
	Placebo (N=336)	154	182	67.4	21.3	7	70.0	99
	Total (N=687)	350	337	67.0	20.0	0	70.0	100

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/tf\_mean\_deviation\_plot.sas 24APR2020 18:15

End of table



Table 2.1.2 / 5: Mixed Effect Model des BPI-SF, Item 3 (full analysis set)

Behandlung	Ls Mean	Differenz Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	1.5			
Placebo	1.7			
		-0.2	0.003	Nutzen von unbekanntem Ausmaß

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/tf\_mean\_deviation\_plot.sas 24APR2020 18:15

End of table



Table 2.1.2 / 6: Mixed Effect Model des EQ-5D-VAS (full analysis set)

Behandlung	Ls Mean	Differenz Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	73.4			
Placebo	73.0			
		0.3	0.493	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/tf\_mean\_deviation\_plot.sas 24APR2020 18:15

End of table





### 2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Table 2.1.3 / 1: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	955	677 (70.9%)	11.1 [11.0; 11.3]	554	388 (70.0%)	8.0 [ 7.5; 11.1 ]	0.80 [0.71;0.91]	p=<.001
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	955	510 (53.4%)	18.4 [14.9; 18.7]	554	251 (45.3%)	12.6 [11.1; 14.8]	0.79 [0.67;0.92]	p=0.002
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	955	94 ( 9.8%)	37.1 [25.9; NB ]	554	39 ( 7.0%)	28.3 [16.4; 42.6]	0.89 [0.61;1.30]	p=0.557
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	955	460 (48.2%)	21.9 [18.4; 22.8]	554	180 (32.5%)	22.3 [15.2; 33.1]	1.07 [0.90;1.28]	p=0.435
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	955	243 (25.4%)	NB [NB ; NB ]	554	116 (20.9%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.79;1.24]	p=0.955
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	955	60 ( 6.3%)	14.8 [11.1; 22.1]	554	35 ( 6.3%)	11.1 [ 7.4; 22.1 ]	0.74 [0.48;1.13]	p=0.158
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	955	501 (52.5%)	14.9 [14.8; 18.4]	554	298 (53.8%)	7.6 [ 7.4; 11.0 ]	0.62 [0.54;0.72]	p=<.001
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	955	488 (51.1%)	18.4 [14.9; 22.1]	554	247 (44.6%)	22.1 [18.4; 27.5]	0.95 [0.81;1.10]	p=0.480
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	955	296 (31.0%)	NB [NB ; NB ]	554	137 (24.7%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.78;1.16]	p=0.622
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	955	52 ( 5.4%)	NB [40.5; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.96;2.36]	p=0.075
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	955	328 (34.3%)	44.4 [37.9; NB ]	554	167 (30.1%)	29.4 [22.6; NB ]	1.17 [0.97;1.41]	p=0.107
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	955	297 (31.1%)	NB [40.6; NB ]	554	153 (27.6%)	30.1 [25.6; NB ]	1.25 [1.03;1.53]	p=0.026
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	955	51 ( 5.3%)	22.1 [14.8; 22.4]	554	31 ( 5.6%)	14.7 [ 7.4; NB ]	1.16 [0.74;1.82]	p=0.514
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	955	487 (51.0%)	14.8 [11.1; 18.4]	554	207 (37.4%)	18.4 [14.7; 25.8]	0.87 [0.73;1.02]	p=0.084

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table



**Table 2.1.3 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	955	677 (70.9%)	11.1 [11.0; 11.3]	554	388 (70.0%)	8.0 [ 7.5; 11.1]	0.81 [0.71;0.92] p=0.001
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	955	510 (53.4%)	18.4 [14.9; 18.7]	554	251 (45.3%)	12.6 [11.1; 14.8]	0.79 [0.67;0.92] p=0.002
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	955	94 ( 9.8%)	37.1 [25.9; NB ]	554	39 ( 7.0%)	28.3 [16.4; 42.6]	0.87 [0.60;1.27] p=0.476
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	955	460 (48.2%)	21.9 [18.4; 22.8]	554	180 (32.5%)	22.3 [15.2; 33.1]	1.08 [0.90;1.28] p=0.408
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	955	243 (25.4%)	NB [NB ; NB ]	554	116 (20.9%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.79;1.23] p=0.874
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	955	60 ( 6.3%)	14.8 [11.1; 22.1]	554	35 ( 6.3%)	11.1 [ 7.4; 22.1]	0.73 [0.48;1.13] p=0.159
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	955	501 (52.5%)	14.9 [14.8; 18.4]	554	298 (53.8%)	7.6 [ 7.4; 11.0]	0.63 [0.55;0.73] p=<.001
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	955	488 (51.1%)	18.4 [14.9; 22.1]	554	247 (44.6%)	22.1 [18.4; 27.5]	0.95 [0.82;1.11] p=0.549
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	955	296 (31.0%)	NB [NB ; NB ]	554	137 (24.7%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.78;1.18] p=0.696
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	955	52 ( 5.4%)	NB [40.5; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.95;2.36] p=0.082
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	955	328 (34.3%)	44.4 [37.9; NB ]	554	167 (30.1%)	29.4 [22.6; NB ]	1.16 [0.96;1.40] p=0.132
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	955	297 (31.1%)	NB [40.6; NB ]	554	153 (27.6%)	30.1 [25.6; NB ]	1.26 [1.03;1.54] p=0.022
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	955	51 ( 5.3%)	22.1 [14.8; 22.4]	554	31 ( 5.6%)	14.7 [ 7.4; NB ]	1.14 [0.72;1.81] p=0.574
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	955	487 (51.0%)	14.8 [11.1; 18.4]	554	207 (37.4%)	18.4 [14.7; 25.8]	0.87 [0.74;1.03] p=0.106

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR):  $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 2.1.3 / 3: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt		Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)	Total (N=1509)
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	857 (100.0%)	484 (100.0%)	1341 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	142 ( 16.6%)	108 ( 22.3%)	250 ( 18.6%)
	Nein	715 ( 83.4%)	376 ( 77.7%)	1091 ( 81.4%)
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	857 (100.0%)	483 (100.0%)	1340 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	183 ( 21.4%)	126 ( 26.1%)	309 ( 23.1%)
	Nein	674 ( 78.6%)	357 ( 73.9%)	1031 ( 76.9%)
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	863 (100.0%)	483 (100.0%)	1346 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	138 ( 16.0%)	101 ( 20.9%)	239 ( 17.8%)
	Nein	725 ( 84.0%)	382 ( 79.1%)	1107 ( 82.2%)
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	862 (100.0%)	484 (100.0%)	1346 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	193 ( 22.4%)	133 ( 27.5%)	326 ( 24.2%)
	Nein	669 ( 77.6%)	351 ( 72.5%)	1020 ( 75.8%)
Verschlechterung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	Erhaltene Fragebögen	848 (100.0%)	478 (100.0%)	1326 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	167 ( 19.7%)	117 ( 24.5%)	284 ( 21.4%)
	Nein	681 ( 80.3%)	361 ( 75.5%)	1042 ( 78.6%)
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	857 (100.0%)	484 (100.0%)	1341 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	171 ( 20.0%)	79 ( 16.3%)	250 ( 18.6%)
	Nein	686 ( 80.0%)	405 ( 83.7%)	1091 ( 81.4%)



**Table 2.1.3 / 3: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt		Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)	Total (N=1509)
Verbesserung >= 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	857 (100.0%)	483 (100.0%)	1340 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	176 ( 20.5%)	101 ( 20.9%)	277 ( 20.7%)
Nein	681 ( 79.5%)	382 ( 79.1%)	1063 ( 79.3%)	
Verbesserung >= 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	863 (100.0%)	483 (100.0%)	1346 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	111 ( 12.9%)	61 ( 12.6%)	172 ( 12.8%)
Nein	752 ( 87.1%)	422 ( 87.4%)	1174 ( 87.2%)	
Verbesserung >= 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	862 (100.0%)	484 (100.0%)	1346 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	211 ( 24.5%)	100 ( 20.7%)	311 ( 23.1%)
Nein	651 ( 75.5%)	384 ( 79.3%)	1035 ( 76.9%)	
Verbesserung >= 10 des FACT-P Total Score	Erhaltene Fragebögen	848 (100.0%)	478 (100.0%)	1326 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	167 ( 19.7%)	79 ( 16.5%)	246 ( 18.6%)
Nein	681 ( 80.3%)	399 ( 83.5%)	1080 ( 81.4%)	

Die Baseline-Daten stammen aus der letzten nicht fehlenden Beobachtung am oder vor dem ersten Tag der Medikamenteneinnahme in der Studie.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp.sas 24APR2020 18:16



Table 2.1.3 / 3: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Visite: END OF STUDY TREATMENT

Endpunkt		Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)	Total (N=1509)
Verschlechterung >= 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	257 (100.0%)	251 (100.0%)	508 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	99 ( 38.5%)	91 ( 36.3%)	190 ( 37.4%)
Nein	158 ( 61.5%)	160 ( 63.7%)	318 ( 62.6%)	
Verschlechterung >= 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	256 (100.0%)	251 (100.0%)	507 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	116 ( 45.3%)	113 ( 45.0%)	229 ( 45.2%)
Nein	140 ( 54.7%)	138 ( 55.0%)	278 ( 54.8%)	
Verschlechterung >= 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	257 (100.0%)	251 (100.0%)	508 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	103 ( 40.1%)	92 ( 36.7%)	195 ( 38.4%)
Nein	154 ( 59.9%)	159 ( 63.3%)	313 ( 61.6%)	
Verschlechterung >= 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	256 (100.0%)	251 (100.0%)	507 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	85 ( 33.2%)	65 ( 25.9%)	150 ( 29.6%)
Nein	171 ( 66.8%)	186 ( 74.1%)	357 ( 70.4%)	
Verschlechterung >= 10 des FACT-P Total Score	Erhaltene Fragebögen	251 (100.0%)	251 (100.0%)	502 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	120 ( 47.8%)	108 ( 43.0%)	228 ( 45.4%)
Nein	131 ( 52.2%)	143 ( 57.0%)	274 ( 54.6%)	
Verbesserung >= 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	257 (100.0%)	251 (100.0%)	508 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	31 ( 12.1%)	31 ( 12.4%)	62 ( 12.2%)
Nein	226 ( 87.9%)	220 ( 87.6%)	446 ( 87.8%)	



Table 2.1.3 / 3: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Visite: END OF STUDY TREATMENT

Endpunkt		Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)	Total (N=1509)
Verbesserung >= 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	256 (100.0%)	251 (100.0%)	507 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	38 ( 14.8%)	43 ( 17.1%)	81 ( 16.0%)
Nein	218 ( 85.2%)	208 ( 82.9%)	426 ( 84.0%)	
Verbesserung >= 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	257 (100.0%)	251 (100.0%)	508 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	16 ( 6.2%)	18 ( 7.2%)	34 ( 6.7%)
Nein	241 ( 93.8%)	233 ( 92.8%)	474 ( 93.3%)	
Verbesserung >= 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Erhaltene Fragebögen	256 (100.0%)	251 (100.0%)	507 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	57 ( 22.3%)	66 ( 26.3%)	123 ( 24.3%)
Nein	199 ( 77.7%)	185 ( 73.7%)	384 ( 75.7%)	
Verbesserung >= 10 des FACT-P Total Score	Erhaltene Fragebögen	251 (100.0%)	251 (100.0%)	502 (100.0%)
	Anzahl der Probanden mit Ereignis			
	Ja	24 ( 9.6%)	33 ( 13.1%)	57 ( 11.4%)
Nein	227 ( 90.4%)	218 ( 86.9%)	445 ( 88.6%)	

Die Baseline-Daten stammen aus der letzten nicht fehlenden Beobachtung am oder vor dem ersten Tag der Medikamenteneinnahme in der Studie.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp.sas 24APR2020 18:16

End of table



**Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: FACT-P Prostate Cancer Sub Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	12	943	35.2	5.1	25	35.5	44
	Placebo (N=554)	5	549	32.0	3.7	28	31.0	38
	Total (N=1509)	17	1492	34.2	4.9	25	33.0	44
VISIT 1 /D1	Score Darolutamide (N=955)	889	66	33.4	6.0	8	34.0	48
	Placebo (N=554)	492	62	33.1	6.4	12	34.0	47
	Total (N=1509)	1381	128	33.3	6.1	8	34.0	48
VISIT 4 /W16	Score Darolutamide (N=913)	865	48	33.6	6.2	11	34.0	48
	Placebo (N=516)	480	36	32.6	6.6	12	33.0	47
	Total (N=1429)	1345	84	33.2	6.4	11	34.0	48
VISIT 5 /W32	Score Darolutamide (N=858)	839	19	32.9	6.2	5	34.0	45
	Placebo (N=405)	393	12	32.0	6.6	10	33.0	48
	Total (N=1263)	1232	31	32.6	6.3	5	33.9	48
VISIT 6 /W48	Score Darolutamide (N=780)	759	21	32.9	6.4	11	34.0	47
	Placebo (N=319)	301	18	31.8	6.2	14	33.0	46
	Total (N=1099)	1060	39	32.6	6.4	11	33.0	47
VISIT 7 /W64	Score Darolutamide (N=714)	695	19	33.3	6.1	10	34.0	46
	Placebo (N=269)	257	12	31.6	6.6	9	33.0	48
	Total (N=983)	952	31	32.9	6.3	9	34.0	48
VISIT 8 /W80	Score Darolutamide (N=662)	646	16	33.1	6.4	11	34.0	48
	Placebo (N=233)	223	10	31.7	6.5	13	33.0	46
	Total (N=895)	869	26	32.7	6.4	11	34.0	48
VISIT 9 /W96	Score Darolutamide (N=609)	589	20	32.6	6.4	12	33.0	47
	Placebo (N=204)	194	10	31.7	6.4	14	33.0	45
	Total (N=813)	783	30	32.4	6.4	12	33.0	47
VISIT 10 /W112	Score Darolutamide (N=522)	492	30	33.0	6.2	14	33.0	46
	Placebo (N=165)	155	10	31.6	7.6	2	33.0	47
	Total (N=687)	647	40	32.7	6.6	2	33.0	47
VISIT 11 /W128	Score Darolutamide (N=406)	374	32	32.9	6.1	12	33.0	45
	Placebo (N=122)	115	7	31.6	6.6	14	32.0	44
	Total (N=528)	489	39	32.6	6.2	12	33.0	45
VISIT 12 /W144	Score Darolutamide (N=315)	284	31	32.0	6.8	8	32.2	44



**Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: FACT-P Prostate Cancer Sub Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Placebo (N=78)	74	4	31.6	6.2	12	33.0	43
	Total (N=393)	358	35	31.9	6.7	8	32.9	44
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	186	20	32.3	6.1	15	33.0	44
	Placebo (N=50)	47	3	31.1	6.2	16	33.0	42
	Total (N=256)	233	23	32.0	6.1	15	33.0	44
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	136	11	32.4	6.3	11	33.0	44
	Placebo (N=37)	36	1	33.7	6.0	17	34.0	44
	Total (N=184)	172	12	32.6	6.2	11	33.0	44
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	78	11	32.7	6.0	16	33.9	42
	Placebo (N=26)	23	3	33.8	5.0	24	34.0	42
	Total (N=115)	101	14	33.0	5.7	16	34.0	42
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	52	3	33.7	6.0	18	34.0	41
	Placebo (N=13)	12	1	31.2	4.5	23	31.3	39
	Total (N=68)	64	4	33.2	5.8	18	34.0	41
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	28	5	32.2	5.5	21	32.5	42
	Placebo (N=5)	4	1	34.3	8.0	27	33.5	43
	Total (N=38)	32	6	32.4	5.8	21	32.5	43
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	11	4	33.3	5.6	25	32.0	43
	Placebo (N=4)	4	0	34.3	5.9	27	35.0	40
	Total (N=19)	15	4	33.5	5.4	25	32.0	43
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	1	0	30.0	.	30	30.0	30
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	1	0	30.0	.	30	30.0	30
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	278	73	30.7	6.9	12	31.5	47
	Placebo (N=336)	278	58	30.6	7.5	7	32.0	46
	Total (N=687)	556	131	30.7	7.2	7	32.0	47
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	142	96	30.4	7.0	8	31.0	44
	Placebo (N=247)	143	104	30.9	6.8	15	32.0	44
	Total (N=485)	285	200	30.6	6.9	8	31.0	44
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	95	86	30.7	7.1	5	31.0	43
	Placebo (N=214)	125	89	30.6	7.4	10	31.0	43





**Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: FACT-P Prostate Cancer Sub Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=395)	220	175	30.7	7.2	5	31.0	43
FOLLOW-UP 3 /W48	Score Darolutamide (N=132)	64	68	29.3	8.0	10	30.0	43
	Placebo (N=189)	101	88	31.1	7.7	9	32.7	45
	Total (N=321)	165	156	30.4	7.8	9	32.0	45
FOLLOW-UP 4 /W64	Score Darolutamide (N=99)	46	53	29.4	7.5	15	30.0	44
	Placebo (N=153)	83	70	31.9	6.9	13	33.0	47
	Total (N=252)	129	123	31.0	7.2	13	32.0	47
FOLLOW-UP 5 /W80	Score Darolutamide (N=70)	31	39	30.2	7.9	17	29.0	44
	Placebo (N=125)	57	68	32.0	7.6	16	33.0	47
	Total (N=195)	88	107	31.4	7.7	16	32.5	47
FOLLOW-UP 6 /W96	Score Darolutamide (N=53)	22	31	29.1	9.9	9	30.5	43
	Placebo (N=91)	42	49	32.7	8.4	16	35.0	46
	Total (N=144)	64	80	31.5	9.1	9	34.0	46
FOLLOW-UP 7 /W112	Score Darolutamide (N=40)	20	20	30.7	10.3	4	31.5	46
	Placebo (N=68)	36	32	32.4	7.1	19	33.0	43
	Total (N=108)	56	52	31.8	8.3	4	32.0	46
FOLLOW-UP 8 /W128	Score Darolutamide (N=24)	13	11	31.1	7.8	17	30.0	42
	Placebo (N=47)	29	18	31.4	8.0	8	32.0	44
	Total (N=71)	42	29	31.3	7.8	8	31.5	44
FOLLOW-UP 9 /W144	Score Darolutamide (N=14)	8	6	31.7	9.7	12	31.5	43
	Placebo (N=28)	15	13	31.4	6.6	17	32.0	43
	Total (N=42)	23	19	31.5	7.6	12	32.0	43
FOLLOW-UP 10 /W160	Score Darolutamide (N=8)	5	3	27.0	9.6	11	32.0	34
	Placebo (N=17)	12	5	30.7	9.4	14	31.5	43
	Total (N=25)	17	8	29.6	9.3	11	32.0	43
FOLLOW-UP 11 /W176	Score Darolutamide (N=6)	2	4	36.5	7.8	31	36.5	42
	Placebo (N=8)	4	4	29.1	4.4	24	29.1	34
	Total (N=14)	6	8	31.5	6.2	24	31.1	42
FOLLOW-UP 12 /W192	Score Darolutamide (N=1)	1	0	44.0	.	44	44.0	44
	Placebo (N=5)	2	3	23.7	8.1	18	23.7	30



**Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: FACT-P Prostate Cancer Sub Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	3	3	30.5	13.0	18	29.5	44
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	1	0	43.0	.	43	43.0	43
	Placebo (N=4)	1	3	19.0	.	19	19.0	19
	Total (N=5)	2	3	31.0	17.0	19	31.0	43
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	1	1	31.0	.	31	31.0	31
	Total (N=3)	1	2	31.0	.	31	31.0	31

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	15	940	8.0	10.2	0	8.3	33



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	11	543	7.6	10.8	0	0.0	33
		Total (N=1509)	26	1483	7.8	10.3	0	4.2	33
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	817	138	6.3	9.5	0	0.0	50
		Placebo (N=554)	435	119	6.3	10.3	0	0.0	58
		Total (N=1509)	1252	257	6.3	9.8	0	0.0	58
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	814	99	5.9	9.0	0	0.0	50
		Placebo (N=516)	438	78	6.7	9.8	0	0.0	50
		Total (N=1429)	1252	177	6.2	9.3	0	0.0	50
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	775	83	6.9	10.0	0	0.0	50
		Placebo (N=405)	365	40	6.4	9.4	0	0.0	58
		Total (N=1263)	1140	123	6.7	9.8	0	0.0	58
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	710	70	6.5	9.7	0	0.0	67
		Placebo (N=319)	276	43	7.1	9.5	0	8.3	50
		Total (N=1099)	986	113	6.6	9.6	0	0.0	67
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	645	69	6.7	10.1	0	0.0	75
		Placebo (N=269)	221	48	7.4	10.7	0	0.0	67
		Total (N=983)	866	117	6.9	10.3	0	0.0	75
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	600	62	7.7	10.7	0	0.0	75
		Placebo (N=233)	168	65	6.4	10.3	0	0.0	58
		Total (N=895)	768	127	7.4	10.6	0	0.0	75
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	554	55	7.5	10.2	0	0.0	67
		Placebo (N=204)	115	89	6.8	9.7	0	0.0	50
		Total (N=813)	669	144	7.4	10.1	0	0.0	67
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	452	70	7.0	10.2	0	0.0	75
		Placebo (N=165)	71	94	8.9	11.7	0	8.3	58
		Total (N=687)	523	164	7.2	10.4	0	0.0	75
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	340	66	7.5	10.7	0	0.0	67
		Placebo (N=122)	50	72	7.7	12.0	0	0.0	50
		Total (N=528)	390	138	7.5	10.8	0	0.0	67
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	263	52	7.5	10.7	0	0.0	58
		Placebo (N=78)	31	47	5.9	7.5	0	0.0	25



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=393)	294	99	7.3	10.4	0	0.0	58
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	160	46	7.5	10.3	0	0.0	58
	Placebo (N=50)	19	31	7.5	15.7	0	0.0	67
	Total (N=256)	179	77	7.5	10.9	0	0.0	67
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	120	27	8.7	10.8	0	8.3	42
	Placebo (N=37)	9	28	1.9	5.6	0	0.0	17
	Total (N=184)	129	55	8.2	10.7	0	0.0	42
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	69	20	7.0	8.8	0	0.0	33
	Placebo (N=26)	7	19	15.5	18.3	0	16.7	50
	Total (N=115)	76	39	7.8	10.1	0	4.2	50
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	41	14	6.7	10.2	0	0.0	42
	Placebo (N=13)	3	10	25.0	25.0	0	25.0	50
	Total (N=68)	44	24	8.0	12.2	0	0.0	50
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	20	13	9.2	11.1	0	4.2	33
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	20	18	9.2	11.1	0	4.2	33
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	6	9	4.2	7.0	0	0.0	17
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=19)	6	13	4.2	7.0	0	0.0	17
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	244	107	8.7	10.2	0	8.3	50
	Placebo (N=336)	233	103	8.6	11.7	0	8.3	67
	Total (N=687)	477	210	8.7	10.9	0	8.3	67
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
	Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
	Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
	Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
	Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
	Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
	Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
	Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
	Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
	Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
	Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
	Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
	Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
	Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
	Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
	Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
	Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
	Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
	Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
	Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
	Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	27	928	2.5	8.9	0	0.0	33





Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	14	540	11.9	28.1	0	0.0	100
		Total (N=1509)	41	1468	5.7	18.1	0	0.0	100
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	187	768	16.8	26.6	0	0.0	100
		Placebo (N=554)	83	471	21.7	30.5	0	0.0	100
		Total (N=1509)	270	1239	18.3	27.9	0	0.0	100
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	167	746	18.2	28.5	0	0.0	100
		Placebo (N=516)	80	436	22.5	29.9	0	0.0	100
		Total (N=1429)	247	1182	19.6	29.0	0	0.0	100
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	158	700	20.0	28.6	0	0.0	100
		Placebo (N=405)	69	336	17.9	26.6	0	0.0	100
		Total (N=1263)	227	1036	19.4	28.0	0	0.0	100
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	149	631	18.3	27.8	0	0.0	100
		Placebo (N=319)	52	267	20.5	32.4	0	0.0	100
		Total (N=1099)	201	898	18.9	29.0	0	0.0	100
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	132	582	22.2	28.1	0	0.0	100
		Placebo (N=269)	42	227	31.7	38.2	0	16.7	100
		Total (N=983)	174	809	24.5	31.0	0	0.0	100
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	115	547	22.0	29.9	0	0.0	100
		Placebo (N=233)	29	204	21.8	31.2	0	0.0	100
		Total (N=895)	144	751	22.0	30.1	0	0.0	100
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	108	501	19.8	27.0	0	0.0	100
		Placebo (N=204)	24	180	26.4	36.8	0	0.0	100
		Total (N=813)	132	681	21.0	28.9	0	0.0	100
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	77	445	22.9	28.7	0	0.0	100
		Placebo (N=165)	12	153	27.8	44.6	0	0.0	100
		Total (N=687)	89	598	23.6	31.1	0	0.0	100
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	58	348	17.8	24.4	0	0.0	100
		Placebo (N=122)	11	111	15.2	22.9	0	0.0	67
		Total (N=528)	69	459	17.4	24.0	0	0.0	100
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	49	266	15.6	26.4	0	0.0	100
		Placebo (N=78)	5	73	13.3	29.8	0	0.0	67



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=393)	54	339	15.4	26.5	0	0.0	100
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	27	179	16.0	19.3	0	0.0	67
	Placebo (N=50)	4	46	25.0	50.0	0	0.0	100
	Total (N=256)	31	225	17.2	24.1	0	0.0	100
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	17	130	11.8	16.4	0	0.0	33
	Placebo (N=37)	1	36	0.0	.	0	0.0	0
	Total (N=184)	18	166	11.1	16.2	0	0.0	33
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	8	81	16.7	25.2	0	0.0	67
	Placebo (N=26)	1	25	33.3	.	33	33.3	33
	Total (N=115)	9	106	18.5	24.2	0	0.0	67
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	6	49	11.1	17.2	0	0.0	33
	Placebo (N=13)	0	13	.	.	.	.	.
	Total (N=68)	6	62	11.1	17.2	0	0.0	33
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	3	30	0.0	0.0	0	0.0	0
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	3	35	0.0	0.0	0	0.0	0
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	1	14	0.0	.	0	0.0	0
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=19)	1	18	0.0	.	0	0.0	0
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	36	315	26.9	31.7	0	33.3	100
	Placebo (N=336)	42	294	27.0	32.3	0	16.7	100
	Total (N=687)	78	609	26.9	31.8	0	33.3	100
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
	Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
	Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
	Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
	Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
	Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
	Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
	Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
	Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
	Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
	Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
	Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
	Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
	Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
	Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
	Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
	Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
	Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
	Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
	Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
	Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite	Behandlung		n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Score	Darolutamide (N=955)							
SCREENING			15	940	20.0	8.9	6	22.2	39



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	5	549	22.2	14.2	6	22.2	39
		Total (N=1509)	20	1489	20.6	10.1	6	22.2	39
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	819	136	15.6	13.3	0	11.1	67
		Placebo (N=554)	442	112	16.9	13.6	0	16.7	61
		Total (N=1509)	1261	248	16.0	13.4	0	11.1	67
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	817	96	15.9	13.3	0	11.1	78
		Placebo (N=516)	441	75	16.1	12.9	0	11.1	61
		Total (N=1429)	1258	171	16.0	13.2	0	11.1	78
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	778	80	16.6	13.9	0	13.3	72
		Placebo (N=405)	365	40	15.8	12.7	0	11.1	61
		Total (N=1263)	1143	120	16.3	13.5	0	13.3	72
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	714	66	16.5	13.7	0	11.1	80
		Placebo (N=319)	278	41	17.0	13.8	0	16.7	67
		Total (N=1099)	992	107	16.6	13.7	0	16.7	80
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	645	69	16.1	13.5	0	11.1	72
		Placebo (N=269)	221	48	16.9	13.4	0	16.7	60
		Total (N=983)	866	117	16.3	13.5	0	11.1	72
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	603	59	16.2	13.9	0	11.1	89
		Placebo (N=233)	168	65	16.5	12.7	0	16.7	50
		Total (N=895)	771	124	16.2	13.7	0	11.1	89
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	555	54	16.8	13.2	0	16.7	67
		Placebo (N=204)	115	89	16.4	13.6	0	16.7	61
		Total (N=813)	670	143	16.7	13.2	0	16.7	67
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	452	70	16.6	13.7	0	15.0	83
		Placebo (N=165)	71	94	18.4	12.4	0	16.7	50
		Total (N=687)	523	164	16.9	13.6	0	16.7	83
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	343	63	16.9	13.8	0	11.1	89
		Placebo (N=122)	50	72	15.6	12.7	0	16.7	47
		Total (N=528)	393	135	16.8	13.7	0	13.3	89
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	264	51	18.1	15.0	0	16.7	67
		Placebo (N=78)	31	47	17.0	12.0	0	16.7	44



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=393)	295	98	17.9	14.7	0	16.7	67
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	161	45	17.5	13.4	0	16.7	67
	Placebo (N=50)	19	31	17.9	13.2	0	16.7	39
	Total (N=256)	180	76	17.5	13.4	0	16.7	67
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	122	25	17.1	13.7	0	16.7	67
	Placebo (N=37)	9	28	16.0	12.6	0	16.7	39
	Total (N=184)	131	53	17.1	13.6	0	16.7	67
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	70	19	16.8	14.0	0	11.1	67
	Placebo (N=26)	7	19	24.6	13.2	0	27.8	39
	Total (N=115)	77	38	17.5	14.0	0	16.7	67
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	42	13	14.6	12.7	0	16.7	56
	Placebo (N=13)	3	10	37.0	19.5	17	38.9	56
	Total (N=68)	45	23	16.1	14.1	0	16.7	56
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	20	13	21.7	12.1	0	22.2	50
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	20	18	21.7	12.1	0	22.2	50
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	6	9	15.7	9.6	0	16.7	28
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=19)	6	13	15.7	9.6	0	16.7	28
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	246	105	16.5	12.4	0	16.7	61
	Placebo (N=336)	234	102	16.8	12.3	0	16.7	67
	Total (N=687)	480	207	16.7	12.3	0	16.7	67
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
	Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
	Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
	Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
	Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
	Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
	Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
	Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
	Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
	Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
	Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
	Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
	Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
	Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
	Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
	Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
	Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
	Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
	Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
	Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.





Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
	Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	19	936	72.8	32.5	0	83.3	100



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	10	544	88.3	27.3	17	100.0	100
		Total (N=1509)	29	1480	78.2	31.2	0	100.0	100
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	799	156	89.7	18.9	0	100.0	100
		Placebo (N=554)	430	124	89.7	18.4	0	100.0	100
		Total (N=1509)	1229	280	89.7	18.7	0	100.0	100
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	790	123	90.4	18.3	0	100.0	100
		Placebo (N=516)	430	86	89.8	19.2	0	100.0	100
		Total (N=1429)	1220	209	90.2	18.6	0	100.0	100
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	752	106	91.5	16.6	0	100.0	100
		Placebo (N=405)	357	48	90.6	18.7	0	100.0	100
		Total (N=1263)	1109	154	91.2	17.3	0	100.0	100
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	690	90	90.8	18.6	0	100.0	100
		Placebo (N=319)	271	48	91.5	16.3	0	100.0	100
		Total (N=1099)	961	138	91.0	18.0	0	100.0	100
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	623	91	91.5	17.5	0	100.0	100
		Placebo (N=269)	219	50	90.9	18.1	0	100.0	100
		Total (N=983)	842	141	91.3	17.7	0	100.0	100
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	577	85	91.5	16.8	0	100.0	100
		Placebo (N=233)	163	70	92.0	16.7	17	100.0	100
		Total (N=895)	740	155	91.6	16.8	0	100.0	100
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	528	81	92.2	16.4	0	100.0	100
		Placebo (N=204)	113	91	92.9	16.9	0	100.0	100
		Total (N=813)	641	172	92.3	16.4	0	100.0	100
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	433	89	91.7	18.1	0	100.0	100
		Placebo (N=165)	71	94	87.6	25.9	0	100.0	100
		Total (N=687)	504	183	91.1	19.5	0	100.0	100
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	333	73	92.1	17.7	0	100.0	100
		Placebo (N=122)	50	72	93.7	13.4	50	100.0	100
		Total (N=528)	383	145	92.3	17.2	0	100.0	100
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	254	61	90.7	18.4	0	100.0	100
		Placebo (N=78)	31	47	86.6	18.0	50	100.0	100



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=393)	285	108	90.3	18.4	0	100.0	100
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	159	47	91.9	16.1	17	100.0	100
	Placebo (N=50)	18	32	88.0	19.6	50	100.0	100
	Total (N=256)	177	79	91.5	16.5	17	100.0	100
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	120	27	92.2	14.2	33	100.0	100
	Placebo (N=37)	8	29	100.0	0.0	100	100.0	100
	Total (N=184)	128	56	92.7	13.8	33	100.0	100
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	70	19	92.4	16.0	0	100.0	100
	Placebo (N=26)	7	19	97.6	6.3	83	100.0	100
	Total (N=115)	77	38	92.9	15.4	0	100.0	100
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	41	14	91.9	19.4	0	100.0	100
	Placebo (N=13)	3	10	61.1	34.7	33	50.0	100
	Total (N=68)	44	24	89.8	21.6	0	100.0	100
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	20	13	95.8	9.2	67	100.0	100
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	20	18	95.8	9.2	67	100.0	100
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	6	9	97.2	6.8	83	100.0	100
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=19)	6	13	97.2	6.8	83	100.0	100
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	230	121	94.4	12.8	33	100.0	100
	Placebo (N=336)	222	114	89.9	19.0	0	100.0	100
	Total (N=687)	452	235	92.2	16.3	0	100.0	100
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
	Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
	Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
	Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score	Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
		Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
		Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score	Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
		Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
		Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score	Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
		Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
		Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score	Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
		Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
		Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score	Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
		Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
		Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score	Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
		Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
		Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score	Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
		Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
		Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score	Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
		Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
		Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score	Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
		Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
		Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score	Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
		Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score	Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
		Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
		Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score	Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
		Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
		Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	21	934	40.9	24.1	17	33.3	100



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	10	544	41.4	25.9	17	29.2	100
		Total (N=1509)	31	1478	41.0	24.3	17	33.3	100
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	52	903	41.5	21.0	0	41.7	92
		Placebo (N=554)	37	517	47.3	19.7	25	50.0	83
		Total (N=1509)	89	1420	43.9	20.6	0	41.7	92
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	43	870	43.7	23.6	8	41.7	100
		Placebo (N=516)	34	482	50.2	21.9	17	50.0	83
		Total (N=1429)	77	1352	46.6	22.9	8	41.7	100
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	43	815	44.6	24.8	8	33.3	100
		Placebo (N=405)	26	379	44.6	20.3	25	37.5	100
		Total (N=1263)	69	1194	44.6	23.0	8	33.3	100
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	44	736	42.4	21.4	8	33.3	100
		Placebo (N=319)	19	300	52.6	20.8	25	50.0	100
		Total (N=1099)	63	1036	45.5	21.6	8	41.7	100
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	34	680	43.9	21.3	17	41.7	100
		Placebo (N=269)	17	252	46.6	19.6	25	41.7	75
		Total (N=983)	51	932	44.8	20.5	17	41.7	100
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	29	633	42.2	25.1	0	33.3	100
		Placebo (N=233)	16	217	52.6	22.1	25	50.0	100
		Total (N=895)	45	850	45.9	24.3	0	41.7	100
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	31	578	47.6	21.9	17	41.7	92
		Placebo (N=204)	8	196	44.4	25.1	8	45.8	83
		Total (N=813)	39	774	46.9	22.2	8	41.7	92
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	21	501	50.8	23.7	0	50.0	92
		Placebo (N=165)	7	158	52.4	15.0	25	50.0	75
		Total (N=687)	28	659	51.2	21.6	0	50.0	92
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	17	389	52.0	22.5	17	50.0	100
		Placebo (N=122)	5	117	53.3	23.3	25	58.3	75
		Total (N=528)	22	506	52.3	22.1	17	50.0	100
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	15	300	55.0	23.9	17	50.0	100
		Placebo (N=78)	4	74	54.2	17.3	33	54.2	75





Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Total (N=393)	19	374	54.8	22.3	17	50.0	100
VISIT 13 /W160	Score	Darolutamide (N=206)	10	196	62.5	20.9	42	54.2	92
		Placebo (N=50)	3	47	52.8	21.0	33	50.0	75
		Total (N=256)	13	243	60.3	20.5	33	50.0	92
VISIT 14 /W176	Score	Darolutamide (N=147)	4	143	37.5	31.5	17	25.0	83
		Placebo (N=37)	0	37	.	.	.	.	.
		Total (N=184)	4	180	37.5	31.5	17	25.0	83
VISIT 15 /W192	Score	Darolutamide (N=89)	2	87	50.0	47.1	17	50.0	83
		Placebo (N=26)	1	25	25.0	.	25	25.0	25
		Total (N=115)	3	112	41.7	36.3	17	25.0	83
VISIT 16 /W208	Score	Darolutamide (N=55)	2	53	41.7	23.6	25	41.7	58
		Placebo (N=13)	1	12	50.0	.	50	50.0	50
		Total (N=68)	3	65	44.4	17.3	25	50.0	58
VISIT 17 /W224	Score	Darolutamide (N=33)	0	33	.	.	.	.	.
		Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
		Total (N=38)	0	38	.	.	.	.	.
VISIT 18 /W240	Score	Darolutamide (N=15)	0	15	.	.	.	.	.
		Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
		Total (N=19)	0	19	.	.	.	.	.
VISIT 19 /W256	Score	Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
		Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
		Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score	Darolutamide (N=351)	6	345	48.6	29.5	25	37.5	100
		Placebo (N=336)	15	321	52.8	23.5	0	66.7	83
		Total (N=687)	21	666	51.6	24.7	0	50.0	100
FOLLOW-UP 1 /W16	Score	Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
		Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
		Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score	Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
		Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score	Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
		Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
		Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score	Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
		Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
		Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score	Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
		Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
		Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score	Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
		Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
		Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score	Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
		Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
		Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score	Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
		Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
		Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score	Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
		Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
		Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score	Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
		Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
		Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score	Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
		Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
		Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score	Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
		Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
	Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
SCREENING	Score Darolutamide (N=955)	16	939	21.3	12.7	4	16.7	46



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Visite		Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
		Placebo (N=554)	7	547	29.8	11.4	13	29.2	46
		Total (N=1509)	23	1486	23.9	12.7	4	25.0	46
VISIT 1 /D1	Score	Darolutamide (N=955)	816	139	23.1	17.0	0	20.8	88
		Placebo (N=554)	436	118	23.3	17.0	0	20.8	88
		Total (N=1509)	1252	257	23.2	17.0	0	20.8	88
VISIT 4 /W16	Score	Darolutamide (N=913)	818	95	21.7	16.5	0	16.7	88
		Placebo (N=516)	436	80	25.4	18.9	0	20.8	96
		Total (N=1429)	1254	175	23.0	17.5	0	20.8	96
VISIT 5 /W32	Score	Darolutamide (N=858)	777	81	22.0	17.8	0	16.7	100
		Placebo (N=405)	362	43	24.8	18.0	0	20.8	96
		Total (N=1263)	1139	124	22.9	17.9	0	20.8	100
VISIT 6 /W48	Score	Darolutamide (N=780)	712	68	21.7	17.0	0	16.7	100
		Placebo (N=319)	277	42	24.8	17.5	0	20.8	88
		Total (N=1099)	989	110	22.6	17.2	0	20.8	100
VISIT 7 /W64	Score	Darolutamide (N=714)	641	73	22.1	17.1	0	16.7	92
		Placebo (N=269)	218	51	25.6	19.4	0	20.8	96
		Total (N=983)	859	124	23.0	17.7	0	20.8	96
VISIT 8 /W80	Score	Darolutamide (N=662)	600	62	21.7	17.9	0	16.7	92
		Placebo (N=233)	166	67	24.3	18.7	0	18.8	83
		Total (N=895)	766	129	22.3	18.1	0	16.7	92
VISIT 9 /W96	Score	Darolutamide (N=609)	550	59	22.1	17.4	0	16.7	96
		Placebo (N=204)	115	89	26.8	19.3	0	20.8	79
		Total (N=813)	665	148	22.9	17.8	0	20.8	96
VISIT 10 /W112	Score	Darolutamide (N=522)	450	72	22.4	17.5	0	20.8	96
		Placebo (N=165)	71	94	26.9	20.4	0	25.0	88
		Total (N=687)	521	166	23.1	17.9	0	20.8	96
VISIT 11 /W128	Score	Darolutamide (N=406)	341	65	21.9	17.0	0	20.8	92
		Placebo (N=122)	50	72	25.7	20.2	0	20.8	83
		Total (N=528)	391	137	22.3	17.4	0	20.8	92
VISIT 12 /W144	Score	Darolutamide (N=315)	263	52	22.7	17.1	0	16.7	79
		Placebo (N=78)	31	47	21.8	16.9	0	16.7	63



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=393)	294	99	22.6	17.0	0	16.7	79
VISIT 13 /W160	Score Darolutamide (N=206)	160	46	21.2	15.8	0	16.7	71
	Placebo (N=50)	19	31	21.9	23.0	0	16.7	92
	Total (N=256)	179	77	21.2	16.7	0	16.7	92
VISIT 14 /W176	Score Darolutamide (N=147)	122	25	22.0	15.3	0	20.8	75
	Placebo (N=37)	9	28	17.6	11.9	0	20.8	33
	Total (N=184)	131	53	21.7	15.1	0	20.8	75
VISIT 15 /W192	Score Darolutamide (N=89)	71	18	20.2	16.0	0	16.7	83
	Placebo (N=26)	7	19	26.2	20.4	0	29.2	54
	Total (N=115)	78	37	20.8	16.4	0	16.7	83
VISIT 16 /W208	Score Darolutamide (N=55)	42	13	18.2	15.2	0	14.6	67
	Placebo (N=13)	3	10	33.3	11.0	25	29.2	46
	Total (N=68)	45	23	19.2	15.4	0	16.7	67
VISIT 17 /W224	Score Darolutamide (N=33)	20	13	29.2	18.7	4	25.0	75
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
	Total (N=38)	20	18	29.2	18.7	4	25.0	75
VISIT 18 /W240	Score Darolutamide (N=15)	6	9	33.3	15.4	13	31.3	54
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=19)	6	13	33.3	15.4	13	31.3	54
VISIT 19 /W256	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=0)	0	0	.	.	.	.	.
	Total (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
END OF STUDY TREATMENT VISIT	Score Darolutamide (N=351)	242	109	26.7	20.1	0	20.8	83
	Placebo (N=336)	227	109	28.1	19.2	0	25.0	88
	Total (N=687)	469	218	27.4	19.7	0	25.0	88
FOLLOW-UP 1 /W16	Score Darolutamide (N=238)	0	238	.	.	.	.	.
	Placebo (N=247)	0	247	.	.	.	.	.
	Total (N=485)	0	485	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 2 /W32	Score Darolutamide (N=181)	0	181	.	.	.	.	.
	Placebo (N=214)	0	214	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=395)	0	395	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 3 /W48	Score Darolutamide (N=132)	0	132	.	.	.	.	.
	Placebo (N=189)	0	189	.	.	.	.	.
	Total (N=321)	0	321	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 4 /W64	Score Darolutamide (N=99)	0	99	.	.	.	.	.
	Placebo (N=153)	0	153	.	.	.	.	.
	Total (N=252)	0	252	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 5 /W80	Score Darolutamide (N=70)	0	70	.	.	.	.	.
	Placebo (N=125)	0	125	.	.	.	.	.
	Total (N=195)	0	195	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 6 /W96	Score Darolutamide (N=53)	0	53	.	.	.	.	.
	Placebo (N=91)	0	91	.	.	.	.	.
	Total (N=144)	0	144	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 7 /W112	Score Darolutamide (N=40)	0	40	.	.	.	.	.
	Placebo (N=68)	0	68	.	.	.	.	.
	Total (N=108)	0	108	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 8 /W128	Score Darolutamide (N=24)	0	24	.	.	.	.	.
	Placebo (N=47)	0	47	.	.	.	.	.
	Total (N=71)	0	71	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 9 /W144	Score Darolutamide (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
	Placebo (N=28)	0	28	.	.	.	.	.
	Total (N=42)	0	42	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 10 /W160	Score Darolutamide (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Placebo (N=17)	0	17	.	.	.	.	.
	Total (N=25)	0	25	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 11 /W176	Score Darolutamide (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
	Placebo (N=8)	0	8	.	.	.	.	.
	Total (N=14)	0	14	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 12 /W192	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=5)	0	5	.	.	.	.	.



Table 2.1.3 / 4: Deskriptive Statistik der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Visite	Behandlung	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
	Total (N=6)	0	6	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 13 /W208	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=4)	0	4	.	.	.	.	.
	Total (N=5)	0	5	.	.	.	.	.
FOLLOW-UP 14 /W224	Score Darolutamide (N=1)	0	1	.	.	.	.	.
	Placebo (N=2)	0	2	.	.	.	.	.
	Total (N=3)	0	3	.	.	.	.	.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18

End of table





## 2.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Table 2.1.4 / 1: Deskriptive Statistik der Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE	954	313 (32.8%)	NB [49.5; NB ]	554	145 (26.2%)	NB [52.5; NB ]	1.15 [0.94;1.40]	p=0.163
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)	954	306 (32.1%)	NB [49.5; NB ]	554	140 (25.3%)	NB [52.5; NB ]	1.16 [0.95;1.42]	p=0.137
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten SUE (TRSAE)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.43;2.65]	p=0.884
Zeit bis zum ersten SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	311 (32.6%)	NB [49.5; NB ]	554	144 (26.0%)	NB [52.5; NB ]	1.15 [0.95;1.40]	p=0.161
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3	954	356 (37.3%)	47.3 [41.8; NB ]	554	169 (30.5%)	NB [52.5; NB ]	1.14 [0.95;1.37]	p=0.154
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3 mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	355 (37.2%)	47.3 [41.8; NB ]	554	168 (30.3%)	NB [52.5; NB ]	1.15 [0.95;1.38]	p=0.144
Zeit bis zum ersten UE das zum Tod führt	954	47 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.62;1.67]	p=0.944
Zeit bis zum ersten UE	954	872 (91.4%)	1.8 [ 1.6; 2.4]	554	472 (85.2%)	2.7 [ 1.8; 3.5]	1.12 [1.00;1.26]	p=0.043
Zeit bis zum ersten UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	872 (91.4%)	1.8 [ 1.6; 2.4]	554	472 (85.2%)	2.7 [ 1.8; 3.5]	1.12 [1.00;1.26]	p=0.043
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad <3	954	854 (89.5%)	2.0 [ 1.7; 2.6]	554	459 (82.9%)	3.0 [ 1.9; 3.7]	1.13 [1.00;1.26]	p=0.041
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)	954	857 (89.8%)	3.6 [ 3.1; 4.1]	554	456 (82.3%)	4.2 [ 3.7; 4.5]	1.15 [1.02;1.28]	p=0.019
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE)	954	295 (30.9%)	NB [NB ; NB ]	554	128 (23.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [1.09;1.65]	p=0.006
Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis	954	101 (10.6%)	NB [NB ; NB ]	554	56 (10.1%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.68;1.31]	p=0.736

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae.sas 24APR2020 13:54

End of table



**Table 2.1.4 / 2: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE	954	313 (32.8%)	NB [49.5; NB ]	554	145 (26.2%)	NB [52.5; NB ]	1.13 [0.93;1.38]	p=0.217
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)	954	306 (32.1%)	NB [49.5; NB ]	554	140 (25.3%)	NB [52.5; NB ]	1.15 [0.94;1.40]	p=0.182
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten SUE (TRSAE)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.43;2.66]	p=0.885
Zeit bis zum ersten SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	311 (32.6%)	NB [49.5; NB ]	554	144 (26.0%)	NB [52.5; NB ]	1.13 [0.93;1.38]	p=0.214
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3	954	356 (37.3%)	47.3 [41.8; NB ]	554	169 (30.5%)	NB [52.5; NB ]	1.11 [0.93;1.34]	p=0.252
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3 mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	355 (37.2%)	47.3 [41.8; NB ]	554	168 (30.3%)	NB [52.5; NB ]	1.12 [0.93;1.34]	p=0.237
Zeit bis zum ersten UE das zum Tod führt	954	47 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.62;1.65]	p=0.969
Zeit bis zum ersten UE	954	872 (91.4%)	1.8 [ 1.6; 2.4]	554	472 (85.2%)	2.7 [ 1.8; 3.5]	1.12 [1.00;1.25]	p=0.055
Zeit bis zum ersten UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	954	872 (91.4%)	1.8 [ 1.6; 2.4]	554	472 (85.2%)	2.7 [ 1.8; 3.5]	1.12 [1.00;1.25]	p=0.055
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad <3	954	854 (89.5%)	2.0 [ 1.7; 2.6]	554	459 (82.9%)	3.0 [ 1.9; 3.7]	1.12 [1.00;1.26]	p=0.046
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)	954	857 (89.8%)	3.6 [ 3.1; 4.1]	554	456 (82.3%)	4.2 [ 3.7; 4.5]	1.14 [1.02;1.28]	p=0.024
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE)	954	295 (30.9%)	NB [NB ; NB ]	554	128 (23.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [1.09;1.65]	p=0.006
Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis	954	101 (10.6%)	NB [NB ; NB ]	554	56 (10.1%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.68;1.31]	p=0.735

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungsanzuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_ae.sas 24APR2020 14:04

End of table



**Table 2.1.4 / 3: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [1.01;2.37]	p=0.046
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	25 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	1.57 [1.00;2.47]	p=0.051
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.41;2.87]	p=0.861
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall	954	68 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.75;1.76]	p=0.510
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall	954	60 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.12 [0.72;1.76]	p=0.608
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.35;3.03]	p=0.950
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure	954	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.16;14.75]	p=0.711
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure	954	2 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.09;11.48]	p=0.974
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure	954	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]	554	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue	954	181 (19.0%)	NB [NB ; NB ]	554	75 (13.5%)	NB [NB ; NB ]	1.36 [1.04;1.78]	p=0.026
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue	954	177 (18.6%)	NB [NB ; NB ]	554	72 (13.0%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [1.06;1.83]	p=0.019
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue	954	8 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.22;1.71]	p=0.356
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.505
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.505
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Weight decreased*	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.505
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis	954	42 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.92;3.19]	p=0.091
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.71;3.03]	p=0.294
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.90 [0.71;5.12]	p=0.204
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.63;2.05]	p=0.673
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.63;2.22]	p=0.600



**Table 2.1.4 / 3: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	7 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.31;4.68]	p=0.783
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.66;1.97]	p=0.626
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	18 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.70;2.11]	p=0.495
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	954	4 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.19;5.56]	p=0.985
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [1.00;4.05]	p=0.050
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.90 [0.94;3.83]	p=0.074
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash	954	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.17;16.00]	p=0.659
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness	954	53 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.76;1.98]	p=0.411
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness	954	53 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.76;1.98]	p=0.411
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	954	2 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.12 [0.10;12.37]	p=0.925
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.46;2.14]	p=0.984
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia	954	6 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	3.31 [0.40;27.46]	p=0.268
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.80 [0.34;1.84]	p=0.595

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi.sas 24APR2020 13:57

End of table



**Table 2.1.4 / 4: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.57 [1.02;2.41]	p=0.039
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	25 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	1.60 [1.02;2.52]	p=0.042
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.41;2.86]	p=0.866
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall	954	68 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.16 [0.76;1.78]	p=0.488
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall	954	60 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.73;1.79]	p=0.567
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.35;3.00]	p=0.966
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure	954	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.15;14.20]	p=0.737
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure	954	2 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.09;11.17]	p=0.993
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure	954	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]	554	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue	954	181 (19.0%)	NB [NB ; NB ]	554	75 (13.5%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [1.06;1.83]	p=0.017
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue	954	177 (18.6%)	NB [NB ; NB ]	554	72 (13.0%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [1.08;1.88]	p=0.012
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue	954	8 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.22;1.69]	p=0.342
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.500
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.500
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Weight decreased*	954	42 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [0.93;3.23]	p=0.085
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.73;3.09]	p=0.275
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.90 [0.70;5.12]	p=0.206
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.63;2.06]	p=0.664
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.63;2.22]	p=0.608
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.63;2.22]	p=0.608



**Table 2.1.4 / 4: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	954	7 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.31;4.73]	p=0.774
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.63;1.88]	p=0.761
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	18 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.66;2.01]	p=0.616
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	954	4 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.18;5.33]	p=0.976
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [1.04;4.22]	p=0.039
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.97 [0.97;3.99]	p=0.060
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash	954	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.17;16.01]	p=0.660
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness	954	53 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.77;2.03]	p=0.366
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness	954	53 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.77;2.03]	p=0.366
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	954	2 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.10;12.13]	p=0.939
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.46;2.13]	p=0.981
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia	954	6 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	3.53 [0.42;29.46]	p=0.245
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.34;1.80]	p=0.554

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aesi.sas 24APR2020 14:04

End of table



**Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	66 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.92;2.35]	p=0.105
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	59 ( 6.2%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.83;2.18]	p=0.226
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	67 ( 7.0%)	NB [NB ; NB ]	554	49 ( 8.8%)	NB [54.0; NB ]	0.69 [0.48;0.99]	p=0.046

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	65 ( 6.8%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [0.94;2.43]	p=0.089
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	57 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	554	21 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.87;2.36]	p=0.161
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	65 ( 6.8%)	NB [NB ; NB ]	554	49 ( 8.8%)	NB [54.0; NB ]	0.66 [0.46;0.96]	p=0.031

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aeut.sas 24APR2020 15:19





Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3 das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	62 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [1.00;2.74]	p=0.050
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	58 ( 6.1%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.79;2.05]	p=0.317
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	65 ( 6.8%)	NB [NB ; NB ]	554	46 ( 8.3%)	NB [NB ; NB ]	0.72 [0.49;1.05]	p=0.087

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aeut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PT: Abdominal distension (10000060)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.94 [0.64;5.86]	p=0.240
PT: Abdominal pain (10000081)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.61;2.10]	p=0.685
PT: Abdominal pain upper (10000087)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.49 [0.24;1.00]	p=0.049
PT: Accident (10000369)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.87 [0.52;6.69]	p=0.338
PT: Acute kidney injury (10069339)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.71 [0.29;1.78]	p=0.470
PT: Adrenal adenoma (10001323)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.35;2.65]	p=0.941
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.38;2.72]	p=0.971
PT: Anaemia (10002034)	954	86 ( 9.0%)	NB [NB ; NB ]	554	35 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.89;1.94]	p=0.176
PT: Angina pectoris (10002383)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.70 [0.55;5.22]	p=0.353
PT: Anxiety (10002855)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.66 [0.58;12.13]	p=0.207
PT: Aortic arteriosclerosis (10065558)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.60;2.68]	p=0.531
PT: Arrhythmia (10003119)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.03 [0.67;6.12]	p=0.208
PT: Arthralgia (10003239)	954	102 (10.7%)	NB [NB ; NB ]	554	58 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.68;1.29]	p=0.693
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.81 [0.73;4.49]	p=0.200
PT: Asthenia (10003549)	954	43 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.61;1.68]	p=0.969
PT: Atrial fibrillation (10003658)	954	29 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.61;2.27]	p=0.621
PT: Back pain (10003988)	954	108 (11.3%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	0.92 [0.67;1.25]	p=0.597
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	4.03 [0.92;17.63]	p=0.064
PT: Blood creatinine increased (10005483)	954	36 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.58;1.76]	p=0.976
PT: Bone pain (10006002)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.33;1.97]	p=0.636
PT: Bradycardia (10006093)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.68 [0.59;12.22]	p=0.204
PT: Bronchitis (10006451)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.52;2.33]	p=0.812
PT: Cardiac failure (10007554)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.30 [0.50;3.36]	p=0.585
PT: Cataract (10007739)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.26;1.54]	p=0.317
PT: Chest pain (10008479)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.48 [0.66;3.32]	p=0.346
PT: Chills (10008531)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.81 [0.50;6.60]	p=0.366
PT: Cholelithiasis (10008629)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.15 [0.61;7.62]	p=0.236
PT: Chronic kidney disease (10064848)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.24 [0.51;3.02]	p=0.633
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.68 [0.61;4.62]	p=0.315
PT: Constipation (10010774)	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	44 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	0.92 [0.64;1.34]	p=0.680
PT: Contusion (10050584)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.45 [0.83;7.21]	p=0.103
PT: Coronary artery disease (10011078)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.25 [0.81;48.12]	p=0.078
PT: Cough (10011224)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.63;2.15]	p=0.625
PT: Cystitis (10011781)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.69 [0.27;1.74]	p=0.426
PT: Decreased appetite (10061428)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.70;2.28]	p=0.429
PT: Depression (10012378)	954	23 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.58;2.58]	p=0.588
PT: Diabetes mellitus (10012601)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.74 [0.28;1.94]	p=0.535
PT: Diarrhoea (10012735)	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	42 ( 7.6%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.75;1.57]	p=0.666
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.24 [0.59;2.63]	p=0.569
PT: Dizziness (10013573)	954	44 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.92;2.96]	p=0.096



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Dry mouth (10013781)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.39;2.84]	p=0.925
PT: Dry skin (10013786)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.61 [0.57;11.92]	p=0.216
PT: Dyspepsia (10013946)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.42;2.17]	p=0.919
PT: Dyspnoea (10013968)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	19 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	0.91 [0.51;1.60]	p=0.732
PT: Dysuria (10013990)	954	30 (3.1%)	NB [NB ; NB ]	554	32 (5.8%)	NB [NB ; NB ]	0.49 [0.30;0.81]	p=0.005
PT: Emphysema (10014561)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.40 [0.59;3.36]	p=0.447
PT: Fall (10016173)	954	58 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	554	28 (5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.70;1.72]	p=0.700
PT: Fatigue (10016256)	954	137 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	554	53 (9.6%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [1.06;2.00]	p=0.020
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.76 [0.64;4.80]	p=0.270
PT: Groin pain (10018735)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.97]	p=0.557
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	25 (2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.65 [0.74;3.66]	p=0.217
PT: Haematuria (10018867)	954	62 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.87 [0.58;1.31]	p=0.511
PT: Headache (10019211)	954	53 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	19 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.91;2.58]	p=0.112
PT: Hepatic cyst (10019646)	954	19 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.46;2.05]	p=0.948
PT: Hot flush (10060800)	954	63 (6.6%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.30 [0.83;2.05]	p=0.248
PT: Hydronephrosis (10020524)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	15 (2.7%)	NB [NB ; NB ]	0.73 [0.38;1.42]	p=0.352
PT: Hyperglycaemia (10020635)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.41;3.40]	p=0.760
PT: Hyperkalaemia (10020646)	954	21 (2.2%)	NB [56.1; NB ]	554	12 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.47;1.95]	p=0.902
PT: Hypertension (10020772)	954	82 (8.6%)	NB [NB ; NB ]	554	40 (7.2%)	NB [NB ; NB ]	1.12 [0.77;1.63]	p=0.567
PT: Hypokalaemia (10021015)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.44;3.56]	p=0.674
PT: Hypotension (10021097)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.43;2.37]	p=0.993
PT: Influenza (10022000)	954	35 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.87;3.37]	p=0.121
PT: Influenza like illness (10022004)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.00 [0.66;6.04]	p=0.217
PT: Inguinal hernia (10022016)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.93 [0.89;17.28]	p=0.070
PT: Insomnia (10022437)	954	33 (3.5%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.38 [0.73;2.63]	p=0.324
PT: Limb injury (10061225)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 (0.2%)	NB [NB ; NB ]	5.83 [0.75;45.17]	p=0.091
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)*								
PT: Lymphopenia (10025327)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.36;3.13]	p=0.906
PT: Micturition urgency (10027566)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.36;3.11]	p=0.911
PT: Muscle spasms (10028334)	954	20 (2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.76 [0.94;8.08]	p=0.064
PT: Muscular weakness (10028372)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.52;3.46]	p=0.545
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	954	17 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [0.59;3.83]	p=0.387
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	954	44 (4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	16 (2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.83;2.60]	p=0.189
PT: Myalgia (10028411)	954	25 (2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.71;3.26]	p=0.280
PT: Nasopharyngitis (10028810)	954	53 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.66;1.68]	p=0.815
PT: Nausea (10028813)	954	60 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.59;1.34]	p=0.581
PT: Neck pain (10028836)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.32;1.91]	p=0.589
PT: Nephrolithiasis (10029148)	954	24 (2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.73;3.60]	p=0.239
PT: Neutropenia (10029354)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.61;3.13]	p=0.433
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.17 [0.71;14.18]	p=0.131
PT: Nocturia (10029446)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.16 [0.55;2.45]	p=0.701



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	
		n (%)	Monate		n (%)	Monate	p-Wert	
PT: Oedema peripheral (10030124)	954	52 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.87;2.49]	p=0.150
PT: Osteoarthritis (10031161)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.64;3.21]	p=0.389
PT: Pain in extremity (10033425)	954	68 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.63 [1.01;2.61]	p=0.043
PT: Pancreatic steatosis (10072787)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.63 [0.59;4.51]	p=0.343
PT: Pelvic pain (10034263)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.32;1.33]	p=0.241
PT: Peripheral arterial occlusive disease (10062585)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.64;3.02]	p=0.405
PT: Peripheral swelling (10048959)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.45;2.26]	p=0.989
PT: Platelet count decreased (10035528)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.42;4.26]	p=0.626
PT: Pneumonia (10035664)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.72;2.70]	p=0.330
PT: Pollakiuria (10036018)	954	50 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.80;2.26]	p=0.264
PT: Proteinuria (10037032)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.43;2.34]	p=1.000
PT: Pruritus (10037087)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.32;1.32]	p=0.234
PT: Pulmonary calcification (10051200)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.76 [0.48;6.42]	p=0.389
PT: Pulmonary mass (10056342)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.77 [0.29;2.02]	p=0.593
PT: Pyrexia (10037660)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.54 [0.65;3.65]	p=0.324
PT: Rash (10037844)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.84 [0.74;4.59]	p=0.190
PT: Renal colic (10038419)*								
PT: Renal cyst (10038423)	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.74;2.47]	p=0.334
PT: Renal failure (10038435)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.38;2.73]	p=0.966
PT: Rib fracture (10039117)	954	25 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.49;1.88]	p=0.906
PT: Sciatica (10039674)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.97]	p=0.555
PT: Toothache (10044055)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.53;5.07]	p=0.394
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [0.77;2.76]	p=0.246
PT: Urinary incontinence (10046543)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.60 [0.31;1.15]	p=0.121
PT: Urinary retention (10046555)	954	49 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	0.58 [0.38;0.87]	p=0.009
PT: Urinary tract infection (10046571)	954	64 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	554	38 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.60;1.33]	p=0.571
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.35;1.87]	p=0.621
PT: Urticaria (10046735)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.07 [0.68;13.84]	p=0.145
PT: Vertigo (10047340)	954	9 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.19;1.18]	p=0.111
PT: Vomiting (10047700)	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.40;1.71]	p=0.597
PT: Weight decreased (10047895)	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.505
PT: Weight increased (10047899)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.13 [0.54;2.40]	p=0.741



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
	N	n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert	
PT: White blood cell count decreased (10047942)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.78 [0.49;6.47]	p=0.382

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	123 (12.9%)	NB [NB ; NB ]	554	55 (9.9%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.88;1.66]	p=0.251
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	164 (17.2%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [1.07;1.91]	p=0.016
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.27 [0.65;7.97]	p=0.201
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.76 [0.36;1.59]	p=0.466
SOC: Endocrine disorders (10014698)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.70 [0.78;9.31]	p=0.117
SOC: Eye disorders (10015919)	954	33 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.38;1.03]	p=0.067
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	340 (35.6%)	NB [48.4; NB ]	554	180 (32.5%)	NB [45.9; NB ]	1.05 [0.88;1.26]	p=0.583
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	299 (31.3%)	NB [NB ; NB ]	554	123 (22.2%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [1.11;1.69]	p=0.003
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	954	57 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.59 [0.95;2.64]	p=0.075
SOC: Immune system disorders (10021428)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.84 [0.40;1.80]	p=0.662
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	303 (31.8%)	NB [NB ; NB ]	554	149 (26.9%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.89;1.32]	p=0.430
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	954	192 (20.1%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	1.65 [1.24;2.20]	p=<.001
SOC: Investigations (10022891)	954	203 (21.3%)	NB [NB ; NB ]	554	95 (17.1%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.91;1.49]	p=0.219
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	131 (13.7%)	NB [56.1; NB ]	554	62 (11.2%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.84;1.54]	p=0.401
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	343 (36.0%)	NB [53.7; NB ]	554	170 (30.7%)	NB [NB ; NB ]	1.12 [0.93;1.35]	p=0.215
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	74 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	554	40 ( 7.2%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.67;1.45]	p=0.934
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	193 (20.2%)	NB [NB ; NB ]	554	87 (15.7%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.96;1.59]	p=0.105
SOC: Product issues (10077536)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.77 [0.49;6.45]	p=0.384
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	954	77 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	554	34 ( 6.1%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.82;1.84]	p=0.315
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	298 (31.2%)	NB [52.3; NB ]	554	185 (33.4%)	NB [52.5; NB ]	0.84 [0.70;1.01]	p=0.063
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	68 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	46 ( 8.3%)	NB [NB ; NB ]	0.77 [0.53;1.13]	p=0.179
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	155 (16.2%)	NB [NB ; NB ]	554	80 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.80;1.38]	p=0.720
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	118 (12.4%)	NB [NB ; NB ]	554	53 ( 9.6%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.87;1.67]	p=0.250
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.63;4.63]	p=0.293



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
	N	n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert	
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	215 (22.5%)	NB [NB ; NB ]	554	97 (17.5%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.99;1.59]	p=0.066

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Abdominal distension (10000060)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.94 [0.64;5.86]	p=0.240
PT: Abdominal pain (10000081)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.61;2.10]	p=0.684
PT: Abdominal pain upper (10000087)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.24;0.99]	p=0.047
PT: Accident (10000369)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.87 [0.52;6.69]	p=0.338
PT: Acute kidney injury (10069339)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.71 [0.29;1.78]	p=0.470
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.38;2.72]	p=0.971
PT: Anaemia (10002034)	954	80 ( 8.4%)	NB [NB ; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.91;2.08]	p=0.133
PT: Angina pectoris (10002383)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.70 [0.55;5.21]	p=0.356
PT: Anxiety (10002855)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.66 [0.58;12.13]	p=0.207
PT: Arrhythmia (10003119)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.03 [0.67;6.12]	p=0.208
PT: Arthralgia (10003239)	954	100 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	554	56 (10.1%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.68;1.32]	p=0.759
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.81 [0.73;4.49]	p=0.200
PT: Asthenia (10003549)	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	22 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.60;1.69]	p=0.973
PT: Atrial fibrillation (10003658)	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.67;2.70]	p=0.407
PT: Back pain (10003988)	954	102 (10.7%)	NB [NB ; NB ]	554	57 (10.3%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.69;1.32]	p=0.789
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	4.03 [0.92;17.63]	p=0.064
PT: Blood creatinine increased (10005483)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.55;1.79]	p=0.976
PT: Bone pain (10006002)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.92 [0.36;2.34]	p=0.859
PT: Bradycardia (10006093)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.68 [0.59;12.22]	p=0.204
PT: Bronchitis (10006451)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.49;2.22]	p=0.923
PT: Cardiac failure (10007554)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.30 [0.50;3.36]	p=0.585
PT: Cataract (10007739)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.26;1.54]	p=0.317
PT: Chest pain (10008479)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.62;3.18]	p=0.410
PT: Chills (10008531)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.74 [0.60;12.53]	p=0.193
PT: Chronic kidney disease (10064848)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.40;2.86]	p=0.887
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.48;4.77]	p=0.474
PT: Constipation (10010774)	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	41 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.68;1.46]	p=0.984
PT: Contusion (10050584)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	3.26 [0.96;11.02]	p=0.057
PT: Coronary artery disease (10011078)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.25 [0.81;48.12]	p=0.078
PT: Cough (10011224)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.67;2.34]	p=0.487
PT: Decreased appetite (10061428)	954	36 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.68;2.22]	p=0.490
PT: Depression (10012378)	954	23 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.58;2.58]	p=0.588
PT: Diarrhoea (10012735)	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	41 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	1.11 [0.77;1.62]	p=0.578
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.85 [0.33;2.19]	p=0.731
PT: Dizziness (10013573)	954	44 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.76 [0.97;3.22]	p=0.065
PT: Dry mouth (10013781)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.39;2.84]	p=0.925
PT: Dry skin (10013786)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.61 [0.57;11.92]	p=0.216
PT: Dyspepsia (10013946)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.39;2.05]	p=0.792
PT: Dyspnoea (10013968)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.56;1.83]	p=0.962
PT: Dysuria (10013990)	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	32 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	0.46 [0.27;0.76]	p=0.002





Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Emphysema (10014561)	954	13 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.43 [0.77;15.19]	p=0.105
PT: Fall (10016173)	954	56 (5.9%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.69;1.73]	p=0.711
PT: Fatigue (10016256)	954	136 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	554	52 (9.4%)	NB [NB ; NB ]	1.48 [1.07;2.03]	p=0.017
PT: Gastrooesophageal reflux disease (10017885)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.76 [0.64;4.80]	p=0.270
PT: Groin pain (10018735)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.97]	p=0.557
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	24 (2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.78;4.18]	p=0.171
PT: Haematuria (10018867)	954	61 (6.4%)	NB [NB ; NB ]	554	34 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.61;1.42]	p=0.744
PT: Headache (10019211)	954	50 (5.2%)	NB [NB ; NB ]	554	18 (3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [0.88;2.59]	p=0.134
PT: Hot flush (10060800)	954	62 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.28 [0.82;2.01]	p=0.282
PT: Hydronephrosis (10020524)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	15 (2.7%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.31;1.23]	p=0.168
PT: Hyperglycaemia (10020635)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.41;3.40]	p=0.760
PT: Hyperkalaemia (10020646)	954	20 (2.1%)	NB [56.1; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.55;2.65]	p=0.644
PT: Hypertension (10020772)	954	77 (8.1%)	NB [NB ; NB ]	554	35 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.80;1.78]	p=0.388
PT: Hypokalaemia (10021015)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.44;3.54]	p=0.680
PT: Hypotension (10021097)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.39;2.22]	p=0.875
PT: Influenza (10022000)	954	34 (3.6%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.82 [0.90;3.69]	p=0.095
PT: Influenza like illness (10022004)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.86 [0.61;5.65]	p=0.274
PT: Inguinal hernia (10022016)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.01 [0.67;13.60]	p=0.151
PT: Insomnia (10022437)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.70;2.55]	p=0.374
PT: Limb injury (10061225)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 (0.2%)	NB [NB ; NB ]	5.83 [0.75;45.17]	p=0.091
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)*								
PT: Lymphopenia (10025327)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.36;3.13]	p=0.906
PT: Micturition urgency (10027566)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.36;3.11]	p=0.911
PT: Muscle spasms (10028334)	954	20 (2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.76 [0.94;8.08]	p=0.064
PT: Muscular weakness (10028372)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.52;3.46]	p=0.545
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.51;3.39]	p=0.570
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	954	43 (4.5%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.76 [0.95;3.28]	p=0.073
PT: Myalgia (10028411)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.61;2.87]	p=0.483
PT: Nasopharyngitis (10028810)	954	51 (5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	26 (4.7%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.65;1.68]	p=0.853
PT: Nausea (10028813)	954	60 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.59;1.34]	p=0.581
PT: Neck pain (10028836)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.35;2.26]	p=0.807
PT: Nephrolithiasis (10029148)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.59 [0.63;4.01]	p=0.325
PT: Neutropenia (10029354)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.87 [0.75;4.63]	p=0.177
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.17 [0.71;14.18]	p=0.131
PT: Nocturia (10029446)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.16 [0.55;2.45]	p=0.701
PT: Oedema peripheral (10030124)	954	51 (5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	18 (3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.89;2.61]	p=0.123
PT: Osteoarthritis (10031161)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.66;3.65]	p=0.316
PT: Pain in extremity (10033425)	954	66 (6.9%)	NB [NB ; NB ]	554	21 (3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [1.06;2.82]	p=0.029
PT: Pelvic pain (10034263)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.29;1.30]	p=0.203
PT: Peripheral swelling (10048959)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.46;2.49]	p=0.881
PT: Pneumonia (10035664)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.76;3.01]	p=0.233



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Pollakiuria (10036018)	954	48 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.76;2.17]	p=0.346
PT: Proteinuria (10037032)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.43;2.34]	p=1.000
PT: Pruritus (10037087)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.32;1.32]	p=0.234
PT: Pyrexia (10037660)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.72;4.49]	p=0.205
PT: Rash (10037844)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.74 [0.70;4.37]	p=0.235
PT: Renal colic (10038419)*								
PT: Renal failure (10038435)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.34;2.51]	p=0.884
PT: Rib fracture (10039117)	954	24 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.53;2.21]	p=0.836
PT: Sciatica (10039674)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.97]	p=0.555
PT: Toothache (10044055)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.42;4.30]	p=0.614
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	954	34 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.67 [0.85;3.30]	p=0.139
PT: Urinary incontinence (10046543)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.31;1.18]	p=0.144
PT: Urinary retention (10046555)	954	48 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	0.56 [0.37;0.85]	p=0.006
PT: Urinary tract infection (10046571)	954	63 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]	554	35 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.63;1.44]	p=0.820
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.35;1.87]	p=0.618
PT: Urticaria (10046735)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.82 [0.62;12.87]	p=0.181
PT: Vertigo (10047340)	954	8 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.42 [0.17;1.08]	p=0.071
PT: Vomiting (10047700)	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.42;1.90]	p=0.772
PT: Weight decreased (10047895)	954	51 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.80;2.24]	p=0.271
PT: Weight increased (10047899)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.55;2.62]	p=0.652
PT: White blood cell count decreased (10047942)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.78 [0.49;6.47]	p=0.382

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide				Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	112 (11.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	46 ( 8.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.31 [0.93;1.84] p=0.129
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	149 (15.6%)	NB	[NB ; NB ]	554	51 ( 9.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.60 [1.16;2.20] p=0.004
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	954	10 ( 1.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.69 [0.46;6.16] p=0.425
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	954	16 ( 1.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB	[NB ; NB ]	0.71 [0.34;1.51] p=0.374
SOC: Endocrine disorders (10014698)	954	11 ( 1.2%)	NB	[NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB	[NB ; NB ]	5.71 [0.74;44.21] p=0.096
SOC: Eye disorders (10015919)	954	29 ( 3.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB	[NB ; NB ]	0.54 [0.32;0.91] p=0.021
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	329 (34.5%)	NB	[52.3; NB ]	554	171 (30.9%)	NB	[45.9; NB ]	1.07 [0.89;1.28] p=0.499
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	294 (30.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	116 (20.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.44 [1.16;1.78] p=<.001
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	954	40 ( 4.2%)	NB	[NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.79 [0.94;3.42] p=0.076
SOC: Immune system disorders (10021428)	954	15 ( 1.6%)	NB	[NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.16 [0.47;2.84] p=0.752
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	296 (31.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	140 (25.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.13 [0.93;1.38] p=0.227
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	954	186 (19.5%)	NB	[NB ; NB ]	554	59 (10.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.71 [1.28;2.30] p=<.001
SOC: Investigations (10022891)	954	190 (19.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	89 (16.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.16 [0.90;1.49] p=0.258
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	127 (13.3%)	NB	[56.1; NB ]	554	58 (10.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.86;1.60] p=0.310
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	329 (34.5%)	NB	[53.7; NB ]	554	160 (28.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.14 [0.94;1.38] p=0.176
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	66 ( 6.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	29 ( 5.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.20 [0.77;1.85] p=0.420
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	189 (19.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	85 (15.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.23 [0.95;1.59] p=0.113
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	954	76 ( 8.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	33 ( 6.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.25 [0.83;1.88] p=0.281
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	270 (28.3%)	NB	[NB ; NB ]	554	170 (30.7%)	NB	[52.5; NB ]	0.81 [0.67;0.98] p=0.028
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	64 ( 6.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.77 [0.53;1.14] p=0.196
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	144 (15.1%)	NB	[NB ; NB ]	554	67 (12.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.16 [0.87;1.55] p=0.307
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	114 (11.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	53 ( 9.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.84;1.61] p=0.357
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	954	17 ( 1.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.71 [0.63;4.63] p=0.293



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
	N	n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert	
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	192 (20.1%)	NB [NB ; NB ]	554	83 (15.0%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [1.00;1.67]	p=0.054

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PT: Anaemia (10002034)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.62 [0.57;11.99]	p=0.213
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.96 [0.55;7.04]	p=0.301
PT: Asthenia (10003549)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.33;2.00]	p=0.659
PT: Constipation (10010774)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.37;2.41]	p=0.912
PT: Decreased appetite (10061428)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.42 [0.55;3.67]	p=0.466
PT: Diarrhoea (10012735)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.67 [0.32;1.40]	p=0.290
PT: Dizziness (10013573)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.55;5.30]	p=0.353
PT: Dry mouth (10013781)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.35;2.63]	p=0.931
PT: Fatigue (10016256)	954	75 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	554	27 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.58 [1.02;2.45]	p=0.042
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.49 [0.85;7.33]	p=0.097
PT: Headache (10019211)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.67 [0.61;4.59]	p=0.322
PT: Hot flush (10060800)	954	45 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.48 [0.85;2.59]	p=0.167
PT: Hypertension (10020772)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.07 [0.69;6.24]	p=0.196
PT: Nausea (10028813)	954	26 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	554	18 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.45;1.50]	p=0.521

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.54 [0.86;7.48]	p=0.090
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.88 [0.62;5.72]	p=0.265
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	66 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	554	45 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.57;1.21]	p=0.330
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	97 (10.2%)	NB [NB ; NB ]	554	37 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [1.02;2.17]	p=0.041
SOC: Investigations (10022891)	954	39 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.91 [0.98;3.74]	p=0.057
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	24 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.68 [0.76;3.75]	p=0.202
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [0.77;2.90]	p=0.235
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.76;2.54]	p=0.281
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.48;2.88]	p=0.729
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	27 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [0.88;4.63]	p=0.099
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.75 [0.60;12.55]	p=0.192
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	2.08 [1.03;4.18]	p=0.040
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	71 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	554	22 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.82 [1.13;2.93]	p=0.014

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 2.1.4 / 5: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.71 [0.32;1.61]	p=0.417
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.41 [0.77;15.14]	p=0.106
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.41;2.28]	p=0.938
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	9 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.19;1.17]	p=0.106

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19

End of table



**Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide				Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
		n (%)				n (%)	Monate		
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	66 ( 6.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.45 [0.91;2.32] p=0.118
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	59 ( 6.2%)	NB	[NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.34 [0.82;2.17] p=0.241
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	67 ( 7.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	49 ( 8.8%)	NB	[54.0; NB ]	0.66 [0.46;0.96] p=0.029

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51





Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	65 ( 6.8%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [0.93;2.41]	p=0.098
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	57 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	554	21 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.42 [0.86;2.35]	p=0.170
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	65 ( 6.8%)	NB [NB ; NB ]	554	49 ( 8.8%)	NB [54.0; NB ]	0.64 [0.44;0.93]	p=0.020

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide				Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
		n (%)				n (%)	Monate		
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	62 ( 6.5%)	NB	[NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.62 [0.98;2.68] p=0.062
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	58 ( 6.1%)	NB	[NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.27 [0.79;2.04] p=0.330
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	65 ( 6.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	46 ( 8.3%)	NB	[NB ; NB ]	0.69 [0.48;1.01] p=0.058

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR):  $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PT: Abdominal distension (10000060)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.04 [0.67;6.19]	p=0.211
PT: Abdominal pain (10000081)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.64;2.21]	p=0.577
PT: Abdominal pain upper (10000087)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.24;1.03]	p=0.061
PT: Accident (10000369)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.11 [0.58;7.62]	p=0.257
PT: Acute kidney injury (10069339)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.67 [0.27;1.68]	p=0.398
PT: Adrenal adenoma (10001323)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.35;2.62]	p=0.927
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.37;2.61]	p=0.964
PT: Anaemia (10002034)	954	86 ( 9.0%)	NB [NB ; NB ]	554	35 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.90;2.00]	p=0.145
PT: Angina pectoris (10002383)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.53;5.04]	p=0.387
PT: Anxiety (10002855)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.81 [0.61;12.91]	p=0.184
PT: Aortic arteriosclerosis (10065558)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.63;2.81]	p=0.458
PT: Arrhythmia (10003119)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.93 [0.64;5.82]	p=0.243
PT: Arthralgia (10003239)	954	102 (10.7%)	NB [NB ; NB ]	554	58 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.69;1.32]	p=0.781
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.72;4.48]	p=0.205
PT: Asthenia (10003549)	954	43 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.64;1.79]	p=0.803
PT: Atrial fibrillation (10003658)	954	29 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.62;2.31]	p=0.588
PT: Back pain (10003988)	954	108 (11.3%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.68;1.27]	p=0.630
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.86 [0.88;16.91]	p=0.073
PT: Blood creatinine increased (10005483)	954	36 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.55;1.67]	p=0.879
PT: Bone pain (10006002)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.79 [0.32;1.93]	p=0.600
PT: Bradycardia (10006093)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.66 [0.58;12.13]	p=0.208
PT: Bronchitis (10006451)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.13 [0.53;2.40]	p=0.760
PT: Cardiac failure (10007554)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.49;3.26]	p=0.629
PT: Cataract (10007739)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.27;1.55]	p=0.323
PT: Chest pain (10008479)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.48 [0.66;3.32]	p=0.346
PT: Chills (10008531)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [0.55;7.36]	p=0.291
PT: Cholelithiasis (10008629)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [0.59;7.40]	p=0.255
PT: Chronic kidney disease (10064848)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.49;2.89]	p=0.706
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.77 [0.64;4.88]	p=0.272
PT: Constipation (10010774)	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	44 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.64;1.34]	p=0.688
PT: Contusion (10050584)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.43 [0.82;7.14]	p=0.108
PT: Coronary artery disease (10011078)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.07 [0.79;46.75]	p=0.083
PT: Cough (10011224)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.64;2.19]	p=0.589
PT: Cystitis (10011781)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.68 [0.27;1.73]	p=0.417
PT: Decreased appetite (10061428)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.74;2.40]	p=0.341
PT: Depression (10012378)	954	23 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.59;2.64]	p=0.556
PT: Diabetes mellitus (10012601)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.97]	p=0.553
PT: Diarrhoea (10012735)	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	42 ( 7.6%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.76;1.59]	p=0.624
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.28 [0.61;2.72]	p=0.513
PT: Dizziness (10013573)	954	44 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.69 [0.94;3.04]	p=0.082



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Dry mouth (10013781)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.39;2.83]	p=0.929
PT: Dry skin (10013786)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.67 [0.58;12.25]	p=0.205
PT: Dyspepsia (10013946)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.42;2.19]	p=0.932
PT: Dyspnoea (10013968)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	19 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.51;1.59]	p=0.709
PT: Dysuria (10013990)	954	30 (3.1%)	NB [NB ; NB ]	554	32 (5.8%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.29;0.78]	p=0.004
PT: Emphysema (10014561)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.59;3.39]	p=0.438
PT: Fall (10016173)	954	58 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	554	28 (5.1%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.69;1.70]	p=0.727
PT: Fatigue (10016256)	954	137 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	554	53 (9.6%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [1.07;2.03]	p=0.017
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [0.63;4.73]	p=0.285
PT: Groin pain (10018735)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.30;2.07]	p=0.619
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	25 (2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.77;3.79]	p=0.190
PT: Haematuria (10018867)	954	62 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.59;1.34]	p=0.569
PT: Headache (10019211)	954	53 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	19 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.92;2.62]	p=0.102
PT: Hepatic cyst (10019646)	954	19 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.46;2.06]	p=0.953
PT: Hot flush (10060800)	954	63 (6.6%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.82;2.02]	p=0.273
PT: Hydronephrosis (10020524)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	15 (2.7%)	NB [NB ; NB ]	0.72 [0.37;1.39]	p=0.325
PT: Hyperglycaemia (10020635)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.40;3.29]	p=0.804
PT: Hyperkalaemia (10020646)	954	21 (2.2%)	NB [56.1; NB ]	554	12 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.45;1.89]	p=0.834
PT: Hypertension (10020772)	954	82 (8.6%)	NB [NB ; NB ]	554	40 (7.2%)	NB [NB ; NB ]	1.13 [0.77;1.65]	p=0.540
PT: Hypokalaemia (10021015)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.42;3.39]	p=0.739
PT: Hypotension (10021097)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.43;2.38]	p=0.985
PT: Influenza (10022000)	954	35 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.87;3.37]	p=0.123
PT: Influenza like illness (10022004)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.98 [0.66;5.99]	p=0.225
PT: Inguinal hernia (10022016)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	4.03 [0.92;17.73]	p=0.065
PT: Insomnia (10022437)	954	33 (3.5%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.36 [0.72;2.59]	p=0.347
PT: Limb injury (10061225)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 (0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.19 [0.80;48.23]	p=0.082
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)*								
PT: Lymphopenia (10025327)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.34;2.95]	p=0.992
PT: Micturition urgency (10027566)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.36;3.10]	p=0.927
PT: Muscle spasms (10028334)	954	20 (2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.68 [0.92;7.84]	p=0.072
PT: Muscular weakness (10028372)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.63 [0.62;4.23]	p=0.320
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	954	17 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.60;3.88]	p=0.377
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	954	44 (4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	16 (2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.84;2.66]	p=0.167
PT: Myalgia (10028411)	954	25 (2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.68 [0.78;3.62]	p=0.187
PT: Nasopharyngitis (10028810)	954	53 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.68;1.73]	p=0.732
PT: Nausea (10028813)	954	60 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.60;1.36]	p=0.621
PT: Neck pain (10028836)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.33;1.99]	p=0.645
PT: Nephrolithiasis (10029148)	954	24 (2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.61 [0.72;3.60]	p=0.244
PT: Neutropenia (10029354)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.59;3.01]	p=0.494
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.27 [0.73;14.71]	p=0.123
PT: Nocturia (10029446)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.55;2.48]	p=0.686



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Oedema peripheral (10030124)	954	52 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	554	19 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [0.89;2.56]	p=0.126
PT: Osteoarthritis (10031161)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.62;3.17]	p=0.411
PT: Pain in extremity (10033425)	954	68 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	23 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	1.65 [1.03;2.65]	p=0.039
PT: Pancreatic steatosis (10072787)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [0.63;4.77]	p=0.289
PT: Pelvic pain (10034263)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.32;1.31]	p=0.221
PT: Peripheral arterial occlusive disease (10062585)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.66;3.11]	p=0.366
PT: Peripheral swelling (10048959)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.44;2.20]	p=0.962
PT: Platelet count decreased (10035528)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.48;5.02]	p=0.467
PT: Pneumonia (10035664)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.40 [0.72;2.71]	p=0.326
PT: Pollakiuria (10036018)	954	50 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.80;2.26]	p=0.267
PT: Proteinuria (10037032)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.41;2.25]	p=0.932
PT: Pruritus (10037087)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.32;1.31]	p=0.227
PT: Pulmonary calcification (10051200)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.78 [0.49;6.49]	p=0.382
PT: Pulmonary mass (10056342)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.80 [0.30;2.11]	p=0.655
PT: Pyrexia (10037660)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.70;3.94]	p=0.254
PT: Rash (10037844)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.90 [0.76;4.76]	p=0.169
PT: Renal colic (10038419)*								
PT: Renal cyst (10038423)	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.36 [0.74;2.49]	p=0.323
PT: Renal failure (10038435)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.37;2.63]	p=0.977
PT: Rib fracture (10039117)	954	25 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.50;1.91]	p=0.939
PT: Sciatica (10039674)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.99]	p=0.565
PT: Toothache (10044055)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.85 [0.59;5.78]	p=0.288
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	954	35 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.45 [0.77;2.75]	p=0.251
PT: Urinary incontinence (10046543)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.32;1.20]	p=0.155
PT: Urinary retention (10046555)	954	49 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	0.57 [0.38;0.87]	p=0.008
PT: Urinary tract infection (10046571)	954	64 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	554	38 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	0.89 [0.59;1.33]	p=0.568
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.80 [0.34;1.84]	p=0.594
PT: Urticaria (10046735)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.04 [0.67;13.74]	p=0.148
PT: Vertigo (10047340)	954	9 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.19;1.18]	p=0.110
PT: Vomiting (10047700)	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.40;1.72]	p=0.615
PT: Weight decreased (10047895)	954	54 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	554	24 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.91]	p=0.500
PT: Weight increased (10047899)	954	22 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.54;2.42]	p=0.729



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis N	Median [95 %-KI] Monate n (%)		Patienten mit Ereignis N	Median [95 %-KI] Monate n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
PT: White blood cell count decreased (10047942)	954	10 ( 1.0%) NB [NB ; NB ]		554	3 ( 0.5%) NB [NB ; NB ]		1.97 [0.53;7.22]	p=0.309

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	123 (12.9%)	NB [NB ; NB ]	554	55 (9.9%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.88;1.67]	p=0.247
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	164 (17.2%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	1.42 [1.06;1.90]	p=0.017
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	954	13 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	3 (0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.28 [0.65;8.02]	p=0.198
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	954	17 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	12 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.36;1.57]	p=0.446
SOC: Endocrine disorders (10014698)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	3 (0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.64 [0.76;9.12]	p=0.125
SOC: Eye disorders (10015919)	954	33 (3.5%)	NB [NB ; NB ]	554	28 (5.1%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.37;1.03]	p=0.065
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	340 (35.6%)	NB [48.4; NB ]	554	180 (32.5%)	NB [45.9; NB ]	1.07 [0.89;1.28]	p=0.459
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	299 (31.3%)	NB [NB ; NB ]	554	123 (22.2%)	NB [NB ; NB ]	1.40 [1.14;1.74]	p=0.002
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	954	57 (6.0%)	NB [NB ; NB ]	554	20 (3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.59 [0.95;2.65]	p=0.075
SOC: Immune system disorders (10021428)	954	17 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.84 [0.39;1.80]	p=0.653
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	303 (31.8%)	NB [NB ; NB ]	554	149 (26.9%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.89;1.32]	p=0.410
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	954	192 (20.1%)	NB [NB ; NB ]	554	63 (11.4%)	NB [NB ; NB ]	1.68 [1.27;2.24]	p=<.001
SOC: Investigations (10022891)	954	203 (21.3%)	NB [NB ; NB ]	554	95 (17.1%)	NB [NB ; NB ]	1.16 [0.91;1.48]	p=0.243
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	131 (13.7%)	NB [56.1; NB ]	554	62 (11.2%)	NB [NB ; NB ]	1.13 [0.83;1.53]	p=0.430
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	343 (36.0%)	NB [53.7; NB ]	554	170 (30.7%)	NB [NB ; NB ]	1.16 [0.96;1.40]	p=0.116
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	74 (7.8%)	NB [NB ; NB ]	554	40 (7.2%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.67;1.44]	p=0.921
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	193 (20.2%)	NB [NB ; NB ]	554	87 (15.7%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.97;1.62]	p=0.079
SOC: Product issues (10077536)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 (0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.67 [0.46;6.06]	p=0.438
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	954	77 (8.1%)	NB [NB ; NB ]	554	34 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	1.24 [0.82;1.85]	p=0.305
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	298 (31.2%)	NB [52.3; NB ]	554	185 (33.4%)	NB [52.5; NB ]	0.84 [0.70;1.01]	p=0.067
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	68 (7.1%)	NB [NB ; NB ]	554	46 (8.3%)	NB [NB ; NB ]	0.77 [0.53;1.12]	p=0.177
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	155 (16.2%)	NB [NB ; NB ]	554	80 (14.4%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.81;1.39]	p=0.663
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	118 (12.4%)	NB [NB ; NB ]	554	53 (9.6%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.88;1.69]	p=0.234
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	954	17 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.70 [0.62;4.62]	p=0.300



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
	N	n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert	
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	215 (22.5%)	NB [NB ; NB ]	554	97 (17.5%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.98;1.59]	p=0.068

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51





Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
PT: Abdominal distension (10000060)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.04 [0.67;6.19]	p=0.211
PT: Abdominal pain (10000081)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.64;2.21]	p=0.577
PT: Abdominal pain upper (10000087)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.24;1.03]	p=0.059
PT: Accident (10000369)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.11 [0.58;7.62]	p=0.257
PT: Acute kidney injury (10069339)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.67 [0.27;1.68]	p=0.398
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.37;2.61]	p=0.964
PT: Anaemia (10002034)	954	80 ( 8.4%)	NB [NB ; NB ]	554	31 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.42 [0.93;2.16]	p=0.103
PT: Angina pectoris (10002383)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.53;5.03]	p=0.389
PT: Anxiety (10002855)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.81 [0.61;12.91]	p=0.184
PT: Arrhythmia (10003119)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.93 [0.64;5.82]	p=0.243
PT: Arthralgia (10003239)	954	100 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	554	56 (10.1%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.70;1.35]	p=0.854
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.72;4.48]	p=0.205
PT: Asthenia (10003549)	954	41 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	554	22 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.63;1.82]	p=0.793
PT: Atrial fibrillation (10003658)	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.67;2.70]	p=0.409
PT: Back pain (10003988)	954	102 (10.7%)	NB [NB ; NB ]	554	57 (10.3%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.70;1.34]	p=0.842
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.86 [0.88;16.91]	p=0.073
PT: Blood creatinine increased (10005483)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.52;1.69]	p=0.835
PT: Bone pain (10006002)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.35;2.29]	p=0.825
PT: Bradycardia (10006093)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.66 [0.58;12.13]	p=0.208
PT: Bronchitis (10006451)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.50;2.29]	p=0.864
PT: Cardiac failure (10007554)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.49;3.26]	p=0.629
PT: Cataract (10007739)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.27;1.55]	p=0.323
PT: Chest pain (10008479)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.62;3.19]	p=0.407
PT: Chills (10008531)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.06 [0.67;14.04]	p=0.151
PT: Chronic kidney disease (10064848)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.03 [0.39;2.75]	p=0.952
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.51;5.11]	p=0.412
PT: Constipation (10010774)	954	76 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	554	41 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.68;1.46]	p=0.995
PT: Contusion (10050584)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	3.22 [0.95;10.88]	p=0.060
PT: Coronary artery disease (10011078)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.07 [0.79;46.75]	p=0.083
PT: Cough (10011224)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.68;2.39]	p=0.456
PT: Decreased appetite (10061428)	954	36 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.30 [0.72;2.35]	p=0.391
PT: Depression (10012378)	954	23 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.59;2.64]	p=0.556
PT: Diarrhoea (10012735)	954	84 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	554	41 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	1.13 [0.77;1.64]	p=0.536
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.87 [0.34;2.26]	p=0.778
PT: Dizziness (10013573)	954	44 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.81 [0.99;3.31]	p=0.054
PT: Dry mouth (10013781)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.39;2.83]	p=0.929
PT: Dry skin (10013786)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.67 [0.58;12.25]	p=0.205
PT: Dyspepsia (10013946)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.39;2.06]	p=0.799
PT: Dyspnoea (10013968)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.56;1.81]	p=0.986
PT: Dysuria (10013990)	954	28 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	554	32 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	0.44 [0.27;0.73]	p=0.002



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
		n (%)			n (%)			
PT: Emphysema (10014561)	954	13 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.40 [0.77;15.09]	p=0.107
PT: Fall (10016173)	954	56 (5.9%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.68;1.72]	p=0.734
PT: Fatigue (10016256)	954	136 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	554	52 (9.4%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [1.08;2.06]	p=0.014
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [0.63;4.73]	p=0.285
PT: Groin pain (10018735)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.30;2.07]	p=0.619
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	24 (2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.87 [0.81;4.36]	p=0.145
PT: Haematuria (10018867)	954	61 (6.4%)	NB [NB ; NB ]	554	34 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.62;1.44]	p=0.782
PT: Headache (10019211)	954	50 (5.2%)	NB [NB ; NB ]	554	18 (3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.89;2.63]	p=0.121
PT: Hot flush (10060800)	954	62 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	554	27 (4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.80;1.99]	p=0.307
PT: Hydronephrosis (10020524)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	15 (2.7%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.31;1.21]	p=0.156
PT: Hyperglycaemia (10020635)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.40;3.29]	p=0.804
PT: Hyperkalaemia (10020646)	954	20 (2.1%)	NB [56.1; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.52;2.53]	p=0.735
PT: Hypertension (10020772)	954	77 (8.1%)	NB [NB ; NB ]	554	35 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.80;1.78]	p=0.382
PT: Hypokalaemia (10021015)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.42;3.38]	p=0.746
PT: Hypotension (10021097)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.39;2.25]	p=0.888
PT: Influenza (10022000)	954	34 (3.6%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.83 [0.90;3.71]	p=0.095
PT: Influenza like illness (10022004)	954	14 (1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.85 [0.61;5.62]	p=0.281
PT: Inguinal hernia (10022016)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.09 [0.68;13.93]	p=0.143
PT: Insomnia (10022437)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.69;2.52]	p=0.396
PT: Limb injury (10061225)	954	11 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	1 (0.2%)	NB [NB ; NB ]	6.19 [0.80;48.23]	p=0.082
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)*								
PT: Lymphopenia (10025327)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.34;2.95]	p=0.992
PT: Micturition urgency (10027566)	954	10 (1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	5 (0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.36;3.10]	p=0.927
PT: Muscle spasms (10028334)	954	20 (2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	4 (0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.68 [0.92;7.84]	p=0.072
PT: Muscular weakness (10028372)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.63 [0.62;4.23]	p=0.320
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.52;3.47]	p=0.547
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	954	43 (4.5%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.97;3.36]	p=0.064
PT: Myalgia (10028411)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	9 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [0.67;3.20]	p=0.339
PT: Nasopharyngitis (10028810)	954	51 (5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	26 (4.7%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.67;1.74]	p=0.749
PT: Nausea (10028813)	954	60 (6.3%)	NB [NB ; NB ]	554	37 (6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.60;1.36]	p=0.621
PT: Neck pain (10028836)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.36;2.37]	p=0.877
PT: Nephrolithiasis (10029148)	954	18 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.59 [0.63;4.01]	p=0.330
PT: Neutropenia (10029354)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.73;4.47]	p=0.204
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	954	12 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	2 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.27 [0.73;14.71]	p=0.123
PT: Nocturia (10029446)	954	22 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	554	10 (1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.55;2.48]	p=0.686
PT: Oedema peripheral (10030124)	954	51 (5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	18 (3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.57 [0.91;2.68]	p=0.103
PT: Osteoarthritis (10031161)	954	21 (2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	7 (1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.65;3.60]	p=0.336
PT: Pain in extremity (10033425)	954	66 (6.9%)	NB [NB ; NB ]	554	21 (3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.75 [1.07;2.87]	p=0.025
PT: Pelvic pain (10034263)	954	15 (1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	13 (2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.29;1.28]	p=0.192
PT: Peripheral swelling (10048959)	954	16 (1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 (1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.44;2.42]	p=0.935
PT: Pneumonia (10035664)	954	32 (3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	11 (2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.77;3.03]	p=0.228



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
		n (%)	Monate		n (%)	Monate		
PT: Pollakiuria (10036018)	954	48 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.76;2.17]	p=0.345
PT: Proteinuria (10037032)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.41;2.25]	p=0.932
PT: Pruritus (10037087)	954	17 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	554	14 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.32;1.31]	p=0.227
PT: Pyrexia (10037660)	954	20 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.94 [0.77;4.86]	p=0.157
PT: Rash (10037844)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.80 [0.72;4.52]	p=0.212
PT: Renal colic (10038419)*								
PT: Renal failure (10038435)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.33;2.43]	p=0.832
PT: Rib fracture (10039117)	954	24 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.54;2.24]	p=0.804
PT: Sciatica (10039674)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.28;1.99]	p=0.565
PT: Toothache (10044055)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.48;4.98]	p=0.462
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	954	34 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.83;3.25]	p=0.153
PT: Urinary incontinence (10046543)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	16 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.63 [0.32;1.24]	p=0.182
PT: Urinary retention (10046555)	954	48 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	0.56 [0.37;0.85]	p=0.006
PT: Urinary tract infection (10046571)	954	63 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]	554	35 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.63;1.44]	p=0.814
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.79 [0.34;1.84]	p=0.591
PT: Urticaria (10046735)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.78 [0.61;12.72]	p=0.187
PT: Vertigo (10047340)	954	8 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.42 [0.17;1.07]	p=0.069
PT: Vomiting (10047700)	954	18 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.91 [0.43;1.92]	p=0.796
PT: Weight decreased (10047895)	954	51 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.80;2.26]	p=0.263
PT: Weight increased (10047899)	954	21 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	554	9 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.20 [0.55;2.64]	p=0.641
PT: White blood cell count decreased (10047942)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.97 [0.53;7.22]	p=0.309

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayser: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

	Darolutamide				Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	112 (11.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	46 ( 8.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.32 [0.93;1.87] p=0.117
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	149 (15.6%)	NB	[NB ; NB ]	554	51 ( 9.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.59 [1.15;2.18] p=0.005
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	954	10 ( 1.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.71 [0.47;6.23] p=0.415
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	954	16 ( 1.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB	[NB ; NB ]	0.70 [0.33;1.48] p=0.353
SOC: Endocrine disorders (10014698)	954	11 ( 1.2%)	NB	[NB ; NB ]	554	1 ( 0.2%)	NB	[NB ; NB ]	5.59 [0.72;43.31] p=0.100
SOC: Eye disorders (10015919)	954	29 ( 3.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	28 ( 5.1%)	NB	[NB ; NB ]	0.54 [0.32;0.91] p=0.021
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	329 (34.5%)	NB	[52.3; NB ]	554	171 (30.9%)	NB	[45.9; NB ]	1.09 [0.90;1.31] p=0.384
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	294 (30.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	116 (20.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.47 [1.19;1.83] p=<.001
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	954	40 ( 4.2%)	NB	[NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.83 [0.96;3.51] p=0.067
SOC: Immune system disorders (10021428)	954	15 ( 1.6%)	NB	[NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.16 [0.47;2.85] p=0.749
SOC: Infections and infestations (10021881)	954	296 (31.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	140 (25.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.14 [0.93;1.39] p=0.205
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	954	186 (19.5%)	NB	[NB ; NB ]	554	59 (10.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.75 [1.30;2.35] p=<.001
SOC: Investigations (10022891)	954	190 (19.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	89 (16.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.15 [0.89;1.48] p=0.286
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	127 (13.3%)	NB	[56.1; NB ]	554	58 (10.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.86;1.60] p=0.327
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	329 (34.5%)	NB	[53.7; NB ]	554	160 (28.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.97;1.42] p=0.099
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	66 ( 6.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	29 ( 5.2%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.76;1.82] p=0.473
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	189 (19.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	85 (15.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.25 [0.97;1.62] p=0.085
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	954	76 ( 8.0%)	NB	[NB ; NB ]	554	33 ( 6.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.83;1.90] p=0.273
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	270 (28.3%)	NB	[NB ; NB ]	554	170 (30.7%)	NB	[52.5; NB ]	0.81 [0.67;0.98] p=0.029
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	64 ( 6.7%)	NB	[NB ; NB ]	554	43 ( 7.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.78 [0.53;1.14] p=0.198
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	144 (15.1%)	NB	[NB ; NB ]	554	67 (12.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.88;1.57] p=0.284
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	114 (11.9%)	NB	[NB ; NB ]	554	53 ( 9.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.17 [0.85;1.63] p=0.339
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	954	17 ( 1.8%)	NB	[NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.70 [0.62;4.62] p=0.300



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
	N	n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert	
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	192 (20.1%)	NB [NB ; NB ]	554	83 (15.0%)	NB [NB ; NB ]	1.28 [0.99;1.66]	p=0.062

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PT: Anaemia (10002034)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.73 [0.59;12.58]	p=0.197
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	954	11 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	554	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [0.56;7.26]	p=0.286
PT: Asthenia (10003549)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.85 [0.34;2.10]	p=0.728
PT: Constipation (10010774)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.39;2.50]	p=0.970
PT: Decreased appetite (10061428)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [0.63;4.25]	p=0.312
PT: Diarrhoea (10012735)	954	16 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	554	13 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.67 [0.32;1.40]	p=0.285
PT: Dizziness (10013573)	954	12 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.72 [0.55;5.34]	p=0.349
PT: Dry mouth (10013781)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	6 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.34;2.61]	p=0.918
PT: Fatigue (10016256)	954	75 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	554	27 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.64 [1.05;2.55]	p=0.029
PT: Gynaecomastia (10018800)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.57 [0.87;7.57]	p=0.087
PT: Headache (10019211)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	5 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.60;4.58]	p=0.328
PT: Hot flush (10060800)	954	45 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	554	17 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.45 [0.83;2.54]	p=0.190
PT: Hypertension (10020772)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [0.67;6.05]	p=0.217
PT: Nausea (10028813)	954	26 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	554	18 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.45;1.52]	p=0.543

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	954	19 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.51 [0.85;7.41]	p=0.095
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	4 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	1.75 [0.58;5.34]	p=0.324
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	954	66 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	554	45 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	0.84 [0.57;1.22]	p=0.355
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	97 (10.2%)	NB [NB ; NB ]	554	37 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [1.06;2.27]	p=0.024
SOC: Investigations (10022891)	954	39 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]	554	11 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.97 [1.01;3.86]	p=0.048
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	954	24 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.82 [0.82;4.08]	p=0.144
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	954	32 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	554	12 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.58 [0.81;3.07]	p=0.182
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	15 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	1.40 [0.77;2.56]	p=0.272
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.49;2.99]	p=0.671
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	954	27 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	554	7 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.02 [0.88;4.65]	p=0.097
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	954	10 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.84 [0.62;13.03]	p=0.179
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	954	37 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	2.21 [1.10;4.46]	p=0.026
SOC: Vascular disorders (10047065)	954	71 ( 7.4%)	NB [NB ; NB ]	554	22 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.81 [1.12;2.93]	p=0.015

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 2.1.4 / 6: Deskriptive Statistik der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	954	14 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.69 [0.31;1.57]	p=0.380
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	954	13 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	554	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	3.40 [0.77;15.14]	p=0.108
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	954	15 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.40;2.24]	p=0.901
SOC: Nervous system disorders (10029205)	954	9 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	554	10 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.46 [0.19;1.13]	p=0.090

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

Hazard Ratio und 95 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Stratifizierung: Osteoklasten-orientierte Therapie: ja vs nein und PSA-Verdopplungszeit (IWR): <=6 Monate vs. >6 Monate.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51

End of table





**Table 2.1.4 / 7: Deskriptive Statistik der Elektrokardiogramm Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >450 msec	954	497 (52.1%)	18.3 [11.2; 29.3]	554	266 (48.0%)	18.4 [11.0; NB ]	1.04 [0.90;1.21]	p=0.583
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >500 msec	954	44 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	554	20 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.71;2.05]	p=0.485
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >450 msec	954	342 (35.8%)	NB [NB ; NB ]	554	175 (31.6%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.92;1.32]	p=0.304
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >500 msec	954	23 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	554	8 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.72;3.62]	p=0.241

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

Zensierung wurde für die letzte vorhandene Visite gesetzt.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ecg.sas 24APR2020 18:14

End of table



**Table 2.1.4 / 8: Überblick über die zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (full analysis set)**

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide N=954 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1508 (100%)
Patienten mit Ereignis (%)	101 ( 10.6%)	56 ( 10.1%)	157 ( 10.4%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Cardiac disorders	14 ( 1.5%)	10 ( 1.8%)	24 ( 1.6%)
Acute myocardial infarction	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Angina pectoris	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Cardiac arrest	2 ( 0.2%)	2 ( 0.4%)	4 ( 0.3%)
Cardiac disorder	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Cardiac failure	6 ( 0.6%)	5 ( 0.9%)	11 ( 0.7%)
Cardiac failure acute	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Coronary artery disease	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Hypertensive heart disease	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Myocardial infarction	1 ( 0.1%)	2 ( 0.4%)	3 ( 0.2%)
Gastrointestinal disorders	6 ( 0.6%)	8 ( 1.4%)	14 ( 0.9%)
Abdominal discomfort	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Abdominal distension	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Abdominal pain	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Abdominal pain upper	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Diarrhoea	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
Dysphagia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Gastritis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Nausea	1 ( 0.1%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
Small intestinal obstruction	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	13 ( 1.4%)	2 ( 0.4%)	15 ( 1.0%)
Asthenia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Death	4 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)	5 ( 0.3%)
Fatigue	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
Gait disturbance	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
General physical health deterioration	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Influenza like illness	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Malaise	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Sudden death	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)



**Table 2.1.4 / 8: Überblick über die zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (full analysis set)**

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide N=954 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1508 (100%)
<b>Infections and infestations</b>	9 ( 0.9%)	3 ( 0.5%)	12 ( 0.8%)
Cellulitis gangrenous	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Endocarditis	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Hepatitis C	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Influenza	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Meningitis bacterial	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Pneumonia	4 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.3%)
Tick-borne viral encephalitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Urinary tract infection	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Wound infection	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	4 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)	5 ( 0.3%)
Alcohol poisoning	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Facial bones fracture	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Heart injury	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Multiple injuries	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Road traffic accident	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
<b>Investigations</b>	7 ( 0.7%)	1 ( 0.2%)	8 ( 0.5%)
Alanine aminotransferase increased	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Aspartate aminotransferase increased	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Blood creatinine increased	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Body temperature increased	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Neutrophil count decreased	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Prostatic specific antigen increased	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Transaminases increased	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	4 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.3%)
Cachexia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Decreased appetite	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Dehydration	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Hyperglycaemia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Bone pain	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Myalgia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)



**Table 2.1.4 / 8: Überblick über die zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (full analysis set)**

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide N=954 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1508 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15 ( 1.6%)	8 ( 1.4%)	23 ( 1.5%)
Acute leukaemia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Adenocarcinoma	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Choroid melanoma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Gastric cancer	1 ( 0.1%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
Gastrointestinal adenocarcinoma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Laryngeal cancer	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Lung adenocarcinoma stage IV	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Lymphoma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Mesothelioma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Neuroendocrine carcinoma	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Pancreatic carcinoma	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Pancreatic neoplasm	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Prostate cancer	1 ( 0.1%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
Rectal adenocarcinoma	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Rectal cancer	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Small cell lung cancer limited stage	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Transitional cell carcinoma	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Urethral cancer	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	9 ( 0.9%)	10 ( 1.8%)	19 ( 1.3%)
Brain oedema	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Bulbar palsy	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Cerebral infarction	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Cerebral ischaemia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Cerebrovascular accident	1 ( 0.1%)	3 ( 0.5%)	4 ( 0.3%)
Dementia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Dizziness	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Haemorrhage intracranial	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Headache	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)
Ischaemic stroke	2 ( 0.2%)	2 ( 0.4%)	4 ( 0.3%)
Presyncope	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 (<0.1%)
Transient ischaemic attack	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 (<0.1%)



**Table 2.1.4 / 8: Überblick über die zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (full analysis set)**

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Darolutamide N=954 (100%)	Placebo N=554 (100%)	Total N=1508 (100%)
Renal and urinary disorders	6 ( 0.6%)	5 ( 0.9%)	11 ( 0.7%)
Acute kidney injury	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
Azotaemia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Chronic kidney disease	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Dysuria	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Hydronephrosis	1 ( 0.1%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
Renal failure	2 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Urinary tract obstruction	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 ( 0.4%)	3 ( 0.5%)	7 ( 0.5%)
Acute respiratory failure	1 ( 0.1%)	2 ( 0.4%)	3 ( 0.2%)
Pneumonia aspiration	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Pulmonary embolism	2 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)	3 ( 0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 ( 0.1%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)
Pruritus	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Urticaria	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Surgical and medical procedures	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Prostatectomy	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Vascular disorders	4 ( 0.4%)	5 ( 0.9%)	9 ( 0.6%)
Aortic dissection	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Arteriosclerosis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Circulatory collapse	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)
Deep vein thrombosis	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Hypertension	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)	2 ( 0.1%)
Hypotension	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Peripheral ischaemia	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( <0.1%)
Vasculitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	1 ( <0.1%)

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_disco.sas 24APR2020 13:54

End of table



## 2.2 Subgruppenanalysen

### 2.2.1 Mortalität

**Table 2.2.1 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)		
	Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)		0.357
Geografische Region		0.034*
Gleason-Score bei Diagnose		0.674
Osteoklast Therapie an Baseline		0.177
PSADT an Baseline		0.250
PSA-Wert an Baseline (ng/ml)		0.279
PSA-Kategorie an Baseline		0.143
Betroffene Lymphknoten an Baseline		0.652
ECOG Status an Baseline		0.554
Abstammung		0.403
Anzahl vorheriger Hormontherapien		0.671

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.1 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.631	
Geografische Region	0.031*	
Gleason-Score bei Diagnose	0.404	
Osteoklast Therapie an Baseline	0.355	
PSADT an Baseline	0.340	
PSA-Wert an Baseline (ng/ml)	0.062	
PSA-Kategorie an Baseline	0.031*	
Betroffene Lymphknoten an Baseline	0.826	
ECOG Status an Baseline	0.339	
Abstammung	0.330	
Anzahl vorheriger Hormontherapien	0.674	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.1 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)		0.350
Geografische Region		0.036*
Gleason-Score bei Diagnose		0.653
Osteoklast Therapie an Baseline		0.183
PSADT an Baseline		0.219
PSA-Wert an Baseline (ng/ml)		0.241
PSA-Kategorie an Baseline		0.124
Betroffene Lymphknoten an Baseline		0.678
ECOG Status an Baseline		0.558
Abstammung		0.401
Anzahl vorheriger Hormontherapien		0.685

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table





**Table 2.2.1 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	108	5 (4.6%)	NB [NB ; NB ]	76	13 (17.1%)	NB [44.0; NB ]	0.23 [0.08;0.64]	p=0.005
Asia Pacific	119	11 (9.2%)	NB [NB ; NB ]	67	6 (9.0%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.34;2.51]	p=0.885
Rest of the World	107	19 (17.8%)	NB [NB ; NB ]	65	8 (12.3%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.66;3.47]	p=0.322
Europe	621	113 (18.2%)	56.1 [54.2; NB ]	346	79 (22.8%)	48.2 [45.6; NB ]	0.65 [0.49;0.87]	p=0.003

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.1 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	108	5 (4.6%)	NB [NB ; NB ]	76	11 (14.5%)	NB [NB ; NB ]	0.22 [0.07;0.63]	p=0.005
Asia Pacific	119	11 (9.2%)	NB [NB ; NB ]	67	4 (6.0%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.36;3.64]	p=0.824
Rest of the World	107	19 (17.8%)	NB [NB ; NB ]	65	6 (9.2%)	NB [NB ; NB ]	1.48 [0.59;3.75]	p=0.403
Europe	621	113 (18.2%)	56.1 [54.2; NB ]	346	59 (17.1%)	NB [42.4; NB ]	0.65 [0.47;0.91]	p=0.011

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.1 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode

Subgruppe: PSA-Kategorie an Baseline

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
above median	470	104 (22.1%)	56.1 [54.2; NB ]	284	47 (16.5%)	NB [42.4; NB ]	0.86 [0.60;1.23]	p=0.404
at or below median	485	44 ( 9.1%)	NB [NB ; NB ]	270	33 (12.2%)	NB [NB ; NB ]	0.48 [0.30;0.76]	p=0.002

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.1 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	108	5 (4.6%)	NB [NB ; NB ]	76	13 (17.1%)	NB [44.0; NB ]	0.22 [0.08;0.62]	p=0.004
Asia Pacific	119	11 (9.2%)	NB [NB ; NB ]	67	6 (9.0%)	NB [NB ; NB ]	0.88 [0.32;2.38]	p=0.798
Rest of the World	107	19 (17.8%)	NB [NB ; NB ]	65	8 (12.3%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.63;3.27]	p=0.394
Europe	621	113 (18.2%)	56.1 [54.2; NB ]	346	79 (22.8%)	46.9 [45.1; NB ]	0.62 [0.47;0.83]	p=0.001

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table



## 2.2.2 Morbidität

**Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zur ersten zytotoxischen Chemotherapie

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.833
Geografische Region	0.775
Gleason-Score bei Diagnose	0.302

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.098	
Geografische Region	0.852	
Gleason-Score bei Diagnose	0.064	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten prostata-spezifischen invasiven Verfahren

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.223
Geografische Region	0.997
Gleason-Score bei Diagnose	0.428

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur antineoplastischen Therapie

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.022*
Geografische Region	0.881
Gleason-Score bei Diagnose	0.023*

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50





Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 2$  des BPI-SF Item 3

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.801
Geografische Region	0.398
Gleason-Score bei Diagnose	0.084

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 2$  des BPI-SF Item 3

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.154
Geografische Region	0.264
Gleason-Score bei Diagnose	0.692

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 7$ des EQ-5D Visual Analog scale		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.243	
Geografische Region	0.064	
Gleason-Score bei Diagnose	0.978	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  des EQ-5D Visual Analog scale

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.262
Geografische Region	0.097
Gleason-Score bei Diagnose	0.799

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 7$  des EQ-5D Visual Analog scale

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.868
Geografische Region	0.273
Gleason-Score bei Diagnose	0.915

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 10$ des EQ-5D Visual Analog scale		
	Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)		0.909
Geografische Region		0.218
Gleason-Score bei Diagnose		0.918

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 2.2.2 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zur antineoplastischen Therapie

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	19 (16.8%)	NB [NB ; NB ]	84	15 (17.9%)	NB [42.8; NB ]	0.81 [0.41;1.59]	p=0.536
65-74	373	25 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	216	33 (15.3%)	49.7 [46.1; NB ]	0.30 [0.18;0.51]	p=<.001
75-84	384	32 ( 8.3%)	NB [NB ; NB ]	209	51 (24.4%)	NB [NB ; NB ]	0.27 [0.17;0.42]	p=<.001
>=85	85	9 (10.6%)	NB [41.9; NB ]	45	6 (13.3%)	NB [NB ; NB ]	0.70 [0.25;1.98]	p=0.505

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.2 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur antineoplastischen Therapie

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	3 (11.1%)	NB [NB ; NB ]	17	3 (17.6%)	NB [16.9; NB ]		
<7	217	8 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	142	25 (17.6%)	NB [NB ; NB ]	0.15 [0.07;0.34]	p=<.001
>=7	711	74 (10.4%)	NB [NB ; NB ]	395	77 (19.5%)	NB [46.1; NB ]	0.41 [0.30;0.57]	p=<.001

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table





### 2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

**Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 3$  des FACT-P Prostate Cancer Score

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.305
Geografische Region	0.702
Gleason-Score bei Diagnose	0.824

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.986	
Geografische Region	0.179	
Gleason-Score bei Diagnose	0.639	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.363	
Geografische Region	0.909	
Gleason-Score bei Diagnose	0.906	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)		0.977
Geografische Region		0.819
Gleason-Score bei Diagnose		0.219

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.440	
Geografische Region	0.504	
Gleason-Score bei Diagnose	0.667	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.268	
Geografische Region	0.180	
Gleason-Score bei Diagnose	0.614	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.432	
Geografische Region	0.274	
Gleason-Score bei Diagnose	0.661	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 3$  des FACT-P Prostate Cancer Score

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.304
Geografische Region	0.537
Gleason-Score bei Diagnose	0.591

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50





Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.009*	
Geografische Region	0.728	
Gleason-Score bei Diagnose	0.312	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.047*	
Geografische Region	0.703	
Gleason-Score bei Diagnose	0.213	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.296	
Geografische Region	0.663	
Gleason-Score bei Diagnose	0.513	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.911	
Geografische Region	0.056	
Gleason-Score bei Diagnose	0.980	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.503	
Geografische Region	0.450	
Gleason-Score bei Diagnose	0.840	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 1: Übersicht über den Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.696	
Geografische Region	0.754	
Gleason-Score bei Diagnose	0.247	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 2.2.3 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 8$  des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	28 (24.8%)	NB [NB ; NB ]	84	31 (36.9%)	NB [11.0; NB ]	1.86 [1.11;3.12]	p=0.018
65-74	373	126 (33.8%)	NB [NB ; NB ]	216	51 (23.6%)	NB [25.8; NB ]	0.98 [0.70;1.36]	p=0.895
75-84	384	113 (29.4%)	NB [NB ; NB ]	209	49 (23.4%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.58;1.14]	p=0.234
$\geq 85$	85	29 (34.1%)	NB [14.8; NB ]	45	6 (13.3%)	NB [22.1; NB ]	0.42 [0.17;1.01]	p=0.052

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 8$  des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score (<65) ' ist [1.111335;3.117417].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50



Table 2.2.3 / 2: Deskriptive Statistik der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 8$  des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	6 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	84	5 ( 6.0%)	NB [ 7.4; NB ]	1.30 [0.39;4.26]	p=0.670
65-74	373	17 ( 4.6%)	NB [40.5; NB ]	216	15 ( 6.9%)	23.2 [ 8.6; NB ]	2.77 [1.34;5.74]	p=0.006
75-84	384	27 ( 7.0%)	NB [37.1; NB ]	209	8 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	0.69 [0.31;1.52]	p=0.357
$\geq 85^*$	85	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	45	3 ( 6.7%)	NB [ 3.7; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 8$  des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score (<65) ' ist [1.111335;3.117417].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table





**Table 2.2.3 / 3: Übersicht über den Subgruppen Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt	Subgruppe	p-Wert
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.528
	Geografische Region	0.993
	Gleason-Score bei Diagnose	0.087
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.704
	Geografische Region	0.007*
	Gleason-Score bei Diagnose	0.865
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.314
	Geografische Region	0.165
	Gleason-Score bei Diagnose	0.660
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.566
	Geografische Region	0.222
	Gleason-Score bei Diagnose	0.653
Verschlechterung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	Alter (Jahre)	0.558
	Geografische Region	0.414
	Gleason-Score bei Diagnose	0.228
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.742
	Geografische Region	0.266
	Gleason-Score bei Diagnose	0.154
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.762
	Geografische Region	0.751
	Gleason-Score bei Diagnose	0.762
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.144
	Geografische Region	0.481
	Gleason-Score bei Diagnose	0.590
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.273
	Geografische Region	0.915
	Gleason-Score bei Diagnose	0.283
Verbesserung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	Alter (Jahre)	0.497
	Geografische Region	0.992



**Table 2.2.3 / 3: Übersicht über den Subgruppen Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt	Subgruppe	p-Wert
	Gleason-Score bei Diagnose	0.083

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem logistischen Regressionsmodell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_fact\_sub.sas 24APR2020 18:16



Table 2.2.3 / 3: Übersicht über den Subgruppen Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Visite: END OF STUDY TREATMENT

Endpunkt	Subgruppe	p-Wert
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.446
	Geografische Region	0.721
	Gleason-Score bei Diagnose	0.137
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.440
	Geografische Region	0.675
	Gleason-Score bei Diagnose	0.525
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.598
	Geografische Region	0.194
	Gleason-Score bei Diagnose	0.249
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.439
	Geografische Region	0.394
	Gleason-Score bei Diagnose	0.563
Verschlechterung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	Alter (Jahre)	0.415
	Geografische Region	0.162
	Gleason-Score bei Diagnose	0.371
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.126
	Geografische Region	0.409
	Gleason-Score bei Diagnose	0.321
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.792
	Geografische Region	0.885
	Gleason-Score bei Diagnose	0.495
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.615
	Geografische Region	0.982
	Gleason-Score bei Diagnose	0.778
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	Alter (Jahre)	0.566
	Geografische Region	0.496
	Gleason-Score bei Diagnose	0.922
Verbesserung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	Alter (Jahre)	0.685
	Geografische Region	0.769



Table 2.2.3 / 3: Übersicht über den Subgruppen Interaktionstest der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Visite: END OF STUDY TREATMENT

Endpunkt	Subgruppe	p-Wert
	Gleason-Score bei Diagnose	0.092

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem logistischen Regressionsmodell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp\_sub.sas 24APR2020 18:16

End of table



**Table 2.2.3 / 4: Deskriptive Statistik der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt: Verschlechterung  $\geq 3$  des FACT-P Functional Well Being Sub Score

Subgruppe	Subgruppenkategorie	Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)	Total (N=1509)	
Geografische Region	North America	Erhaltene Fragebögen	99 (100.0%)	68 (100.0%)	167 (100.0%)
		Anzahl der Probanden mit Ereignis			
		Ja	22 ( 22.2%)	22 ( 32.4%)	44 ( 26.3%)
		Nein	77 ( 77.8%)	46 ( 67.6%)	123 ( 73.7%)
	Asia Pacific	Erhaltene Fragebögen	110 (100.0%)	63 (100.0%)	173 (100.0%)
		Anzahl der Probanden mit Ereignis			
			Ja	38 ( 34.5%)	10 ( 15.9%)
		Nein	72 ( 65.5%)	53 ( 84.1%)	125 ( 72.3%)
	Rest of the World	Erhaltene Fragebögen	97 (100.0%)	60 (100.0%)	157 (100.0%)
		Anzahl der Probanden mit Ereignis			
		Ja	22 ( 22.7%)	18 ( 30.0%)	40 ( 25.5%)
	Nein	75 ( 77.3%)	42 ( 70.0%)	117 ( 74.5%)	
Europe	Erhaltene Fragebögen	551 (100.0%)	292 (100.0%)	843 (100.0%)	
	Anzahl der Probanden mit Ereignis				
		Ja	101 ( 18.3%)	76 ( 26.0%)	177 ( 21.0%)
	Nein	450 ( 81.7%)	216 ( 74.0%)	666 ( 79.0%)	

Die Baseline-Daten stammen aus der letzten nicht fehlenden Beobachtung am oder vor dem ersten Tag der Medikamenteneinnahme in der Studie.

Verschlechterung des FACT-P Total Score  $\geq 10$ , Verschlechterung der Sub Scores  $\geq 3$

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp\_sub.sas 24APR2020 18:16

End of table



## 2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

**Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.800
Geografische Region	0.468
Gleason-Score bei Diagnose	0.410
eGFR an Baseline	0.191
Nutzung von Statinen	0.082
Leberfunktionsstörung	0.451

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.929	
Geografische Region	0.486	
Gleason-Score bei Diagnose	0.330	
eGFR an Baseline	0.297	
Nutzung von Statinen	0.048*	
Leberfunktionsstörung	0.429	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten SUE (TRSAE)

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.593
Geografische Region	0.934
Gleason-Score bei Diagnose	0.506
eGFR an Baseline	0.148
Nutzung von Statinen	0.444
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05





Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.830
Geografische Region	0.468
Gleason-Score bei Diagnose	0.411
eGFR an Baseline	0.188
Nutzung von Statinen	0.083
Leberfunktionsstörung	0.451

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.900
Geografische Region	0.382
Gleason-Score bei Diagnose	0.625
eGFR an Baseline	0.102
Nutzung von Statinen	0.439
Leberfunktionsstörung	0.925

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.921
Geografische Region	0.376
Gleason-Score bei Diagnose	0.638
eGFR an Baseline	0.094
Nutzung von Statinen	0.457
Leberfunktionsstörung	0.928

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das zum Tod führt		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.574	
Geografische Region	0.346	
Gleason-Score bei Diagnose	0.766	
eGFR an Baseline	0.084	
Nutzung von Statinen	0.496	
Leberfunktionsstörung	0.514	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE		
Subgruppe		p-Wert
Alter (Jahre)	0.537	
Geografische Region	0.177	
Gleason-Score bei Diagnose	0.691	
eGFR an Baseline	0.476	
Nutzung von Statinen	0.560	
Leberfunktionsstörung	0.163	

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.537
Geografische Region	0.177
Gleason-Score bei Diagnose	0.691
eGFR an Baseline	0.476
Nutzung von Statinen	0.560
Leberfunktionsstörung	0.163

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad <3

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.708
Geografische Region	0.292
Gleason-Score bei Diagnose	0.458
eGFR an Baseline	0.888
Nutzung von Statinen	0.789
Leberfunktionsstörung	0.160

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.301
Geografische Region	0.130
Gleason-Score bei Diagnose	0.692
eGFR an Baseline	0.237
Nutzung von Statinen	0.472
Leberfunktionsstörung	0.858

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05





Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE)

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.976
Geografische Region	0.461
Gleason-Score bei Diagnose	0.540
eGFR an Baseline	0.580
Nutzung von Statinen	0.380
Leberfunktionsstörung	0.989

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 1: Übersicht über den Unerwünschte Ereignis Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis		
	Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)		0.813
Geografische Region		0.950
Gleason-Score bei Diagnose		0.130
eGFR an Baseline		0.840
Nutzung von Statinen		0.560
Leberfunktionsstörung		0.535

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05

End of table



**Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
<65	113	29 ( 25.7%)	NB [NB ; NB ]		84	17 ( 20.2%)	NB [52.5; NB ]		1.28 [0.70;2.35] p=0.416
65-74	373	112 ( 30.0%)	NB [47.3; NB ]		216	47 ( 21.8%)	NB [NB ; NB ]		1.20 [0.85;1.68] p=0.304
75-84	383	139 ( 36.3%)	NB [41.6; NB ]		209	64 ( 30.6%)	NB [NB ; NB ]		1.12 [0.83;1.50] p=0.460
>=85	85	33 ( 38.8%)	33.6 [23.1; NB ]		45	17 ( 37.8%)	30.5 [16.0; NB ]		0.84 [0.47;1.51] p=0.555

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
North America	107	31 ( 29.0%)	NB	[42.2; NB ]	76	22 ( 28.9%)	NB	[28.4; NB ]	0.84 [0.49;1.46] p=0.542
Asia Pacific	119	44 ( 37.0%)	NB	[25.0; NB ]	67	16 ( 23.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.63 [0.92;2.90] p=0.093
Rest of the World	107	29 ( 27.1%)	NB	[NB ; NB ]	65	17 ( 26.2%)	NB	[34.1; NB ]	1.05 [0.58;1.91] p=0.880
Europe	621	209 ( 33.7%)	NB	[49.5; NB ]	346	90 ( 26.0%)	NB	[52.5; NB ]	1.16 [0.90;1.48] p=0.246

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	12 ( 44.4%)	42.5 [11.7; NB ]	17	6 ( 35.3%)	NB [11.7; NB ]			
<7	217	75 ( 34.6%)	NB [43.4; NB ]	142	35 ( 24.6%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.89;1.99]	p=0.161	
>=7	710	226 ( 31.8%)	NB [49.5; NB ]	395	104 ( 26.3%)	NB [52.5; NB ]	1.09 [0.87;1.38]	p=0.458	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
normal	412	127 ( 30.8%)	NB	[NB ; NB ]	230	49 ( 21.3%)	NB	[52.5; NB ]	1.38 [0.99;1.92] p=0.054
mildly impaired	422	144 ( 34.1%)	NB	[44.5; NB ]	248	67 ( 27.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.12 [0.84;1.50] p=0.432
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	42 ( 35.0%)	43.4	[33.6; NB ]	76	29 ( 38.2%)	NB	[21.7; NB ]	0.80 [0.50;1.29] p=0.370

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis		Median	Patienten mit Ereignis		Median	Hazard Ratio		
		n (%)	Monate	[95 %-KI]	n (%)	Monate	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert	
Ja	324	133 (41.0%)	41.8	[33.6; NB ]	205	56 (27.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.44 [1.05;1.97]	p=0.023
Nein	630	180 (28.6%)	NB	[NB ; NB ]	349	89 (25.5%)	NB	[52.5; NB ]	1.01 [0.78;1.30]	p=0.968

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
normal	863	291 ( 33.7%)	NB [49.5; NB ]	509	133 ( 26.1%)	NB [52.5; NB ]	1.19 [0.97;1.47]	p=0.090
mild	89	22 ( 24.7%)	NB [47.3; NB ]	43	12 ( 27.9%)	NB [25.7; NB ]	0.73 [0.36;1.49]	p=0.390
moderate and severe impaired*	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05





Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis		Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis		Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	
		n (%)	Monate	N	n (%)	Monate	p-Wert		
Ja	324	129 (39.8%)	42.2 [35.0; NB ]	205	52 (25.4%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [1.09;2.09]	p=0.012	
Nein	630	177 (28.1%)	NB [NB ; NB ]	349	88 (25.2%)	NB [52.5; NB ]	0.99 [0.77;1.28]	p=0.967	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
<65	113	31 ( 27.4%)	NB	[NB ; NB ]	84	19 ( 22.6%)	NB	[52.5; NB ]	1.20 [0.68;2.13] p=0.533
65-74	373	127 ( 34.0%)	NB	[47.3; NB ]	216	53 ( 24.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.23 [0.89;1.69] p=0.211
75-84	383	163 ( 42.6%)	40.6	[34.1; 45.1]	209	81 ( 38.8%)	NB	[35.0; NB ]	1.06 [0.81;1.39] p=0.658
>=85	85	35 ( 41.2%)	30.3	[23.1; NB ]	45	16 ( 35.6%)	30.1	[18.4; NB ]	1.03 [0.57;1.86] p=0.927

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
							Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	37 ( 34.6%)	42.2 [30.9; NB ]	76	29 ( 38.2%)	NB [18.1; NB ]	0.78 [0.48;1.27]	p=0.315
Asia Pacific	119	45 ( 37.8%)	47.3 [23.1; NB ]	67	18 ( 26.9%)	NB [28.4; NB ]	1.44 [0.83;2.48]	p=0.194
Rest of the World	107	37 ( 34.6%)	NB [37.4; NB ]	65	22 ( 33.8%)	NB [34.1; NB ]	1.07 [0.63;1.81]	p=0.810
Europe	621	237 ( 38.2%)	45.1 [41.6; NB ]	346	100 ( 28.9%)	NB [52.5; NB ]	1.21 [0.96;1.53]	p=0.112

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	13 ( 48.1%)	42.5 [ 8.4; NB ]	17	7 ( 41.2%)	NB [11.7; NB ]			
<7	217	83 ( 38.2%)	44.4 [38.5; NB ]	142	42 ( 29.6%)	NB [35.2; NB ]	1.24 [0.85;1.80]	p=0.259	
>=7	710	260 ( 36.6%)	47.3 [41.6; NB ]	395	120 ( 30.4%)	52.5 [52.5; NB ]	1.12 [0.90;1.38]	p=0.323	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis		Median	Patienten mit Ereignis		Median	Hazard Ratio	
		n (%)	[95 %-KI]	Monate	n (%)	[95 %-KI]	Monate	[95 %-KI]	p-Wert
normal	412	143 ( 34.7%)	NB [41.8; NB ]	230	56 ( 24.3%)	NB [52.5; NB ]	1.43 [1.05;1.94]	p=0.024	
mildly impaired	422	166 ( 39.3%)	45.1 [40.6; NB ]	248	80 ( 32.3%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.82;1.41]	p=0.588	
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	47 ( 39.2%)	35.4 [30.6; NB ]	76	33 ( 43.4%)	25.7 [19.0; NB ]	0.80 [0.51;1.25]	p=0.323	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis		Median	Patienten mit Ereignis		Median	Hazard Ratio		
		n (%)	Monate	[95 %-KI]	n (%)	Monate	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert	
Ja	324	139 ( 42.9%)	40.6	[32.3; NB ]	205	67 ( 32.7%)	NB	[42.6; NB ]	1.26 [0.94;1.69]	p=0.117
Nein	630	217 ( 34.4%)	NB	[44.4; NB ]	349	102 ( 29.2%)	52.5	[52.5; NB ]	1.08 [0.86;1.37]	p=0.501

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
normal	863	327 ( 37.9%)	45.1 [41.6; NB ]	509	159 ( 31.2%)	NB [52.5; NB ]	1.13 [0.94;1.37]	p=0.194
mild	89	29 ( 32.6%)	47.3 [40.6; NB ]	43	10 ( 23.3%)	NB [42.6; NB ]	1.30 [0.63;2.68]	p=0.478
moderate and severe impaired*	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]		
							p-Wert		
<65	113	103 (91.2%)	1.5 [ 1.1; 3.2]	84	74 (88.1%)	3.5 [ 1.4; 4.4]	1.13 [0.84;1.52]	p=0.428	
65-74	373	346 (92.8%)	1.8 [ 1.5; 2.8]	216	173 (80.1%)	2.6 [ 1.5; 4.0]	1.18 [0.98;1.41]	p=0.080	
75-84	383	349 (91.1%)	1.9 [ 1.5; 2.7]	209	182 (87.1%)	2.3 [ 1.7; 3.7]	1.13 [0.95;1.36]	p=0.167	
>=85	85	74 (87.1%)	2.6 [ 1.5; 4.3]	45	43 (95.6%)	1.9 [ 1.2; 4.6]	0.84 [0.57;1.23]	p=0.367	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05





Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]		
							p-Wert		
North America	107	104 (97.2%)	1.2 [ 1.0; 1.4]	76	70 (92.1%)	1.5 [ 1.1; 2.4]	1.24 [0.91;1.68]	p=0.174	
Asia Pacific	119	108 (90.8%)	3.2 [ 2.1; 4.6]	67	52 (77.6%)	6.4 [ 4.4; 12.6]	1.65 [1.18;2.31]	p=0.003	
Rest of the World	107	99 (92.5%)	1.9 [ 1.4; 4.1]	65	61 (93.8%)	1.5 [ 1.1; 4.5]	0.96 [0.70;1.32]	p=0.797	
Europe	621	561 (90.3%)	1.9 [ 1.6; 2.8]	346	289 (83.5%)	3.0 [ 1.8; 3.7]	1.09 [0.94;1.25]	p=0.255	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	26 (96.3%)	1.4 [ 0.6; 3.1]	17	15 (88.2%)	2.8 [ 1.0; 11.5]			
<7	217	196 (90.3%)	2.7 [ 1.6; 4.0]	142	121 (85.2%)	3.3 [ 1.5; 4.2]	1.07 [0.85;1.34]	p=0.582	
>=7	710	650 (91.5%)	1.8 [ 1.6; 2.2]	395	336 (85.1%)	2.3 [ 1.8; 3.5]	1.13 [0.99;1.29]	p=0.072	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	382 (92.7%)	1.7 [ 1.4; 2.1]	230	195 (84.8%)	2.9 [ 1.5; 4.0]	1.15 [0.96;1.36]	p=0.120	
mildly impaired	422	386 (91.5%)	2.2 [ 1.7; 3.1]	248	206 (83.1%)	2.4 [ 1.6; 3.9]	1.16 [0.98;1.37]	p=0.094	
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	104 (86.7%)	1.9 [ 1.1; 3.8]	76	71 (93.4%)	2.7 [ 1.8; 4.2]	0.94 [0.70;1.28]	p=0.711	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]		
							p-Wert		
Ja	324	305 (94.1%)	1.7 [ 1.4; 2.1]	205	176 (85.9%)	1.9 [ 1.4; 4.0]	1.18 [0.98;1.42]	p=0.088	
Nein	630	567 (90.0%)	2.1 [ 1.7; 2.9]	349	296 (84.8%)	3.1 [ 1.9; 3.8]	1.10 [0.95;1.26]	p=0.196	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE  
 Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	791 ( 91.7%)	1.9 [ 1.6; 2.5]	509	438 ( 86.1%)	2.7 [ 1.8; 3.6]	1.11 [0.99;1.25] p=0.071
mild	89	79 ( 88.8%)	1.8 [ 1.2; 2.8]	43	33 ( 76.7%)	1.4 [ 0.8; 4.0]	1.15 [0.77;1.73] p=0.497
moderate and severe impaired*	2	2 (100.0%)	0.1 [ 0.0; 0.3]	1	1 (100.0%)	4.2 [NB ; NB ]	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
<65	113	10 ( 8.8%)	NB	[NB ; NB ]	84	5 ( 6.0%)	NB	[52.5; NB ]	1.51 [0.51;4.46] p=0.458
65-74	373	25 ( 6.7%)	NB	[NB ; NB ]	216	16 ( 7.4%)	NB	[NB ; NB ]	0.77 [0.41;1.44] p=0.407
75-84	383	51 ( 13.3%)	NB	[NB ; NB ]	209	27 ( 12.9%)	NB	[NB ; NB ]	0.97 [0.61;1.54] p=0.886
>=85	85	15 ( 17.6%)	NB	[44.4; NB ]	45	8 ( 17.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.90 [0.38;2.13] p=0.817

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
			Monate				Monate			
North America	107	11 ( 10.3%)	NB	[NB ; NB ]	76	9 ( 11.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.77 [0.32;1.86]	p=0.558
Asia Pacific	119	13 ( 10.9%)	NB	[NB ; NB ]	67	6 ( 9.0%)	45.9	[45.9; NB ]	1.11 [0.42;2.93]	p=0.834
Rest of the World	107	8 ( 7.5%)	NB	[NB ; NB ]	65	5 ( 7.7%)	NB	[NB ; NB ]	1.03 [0.34;3.16]	p=0.955
Europe	621	69 ( 11.1%)	NB	[NB ; NB ]	346	36 ( 10.4%)	NB	[52.5; NB ]	0.94 [0.63;1.41]	p=0.778

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	5 ( 18.5%)	NB [NB ; NB ]	17	2 ( 11.8%)	NB [23.7; NB ]			
<7	217	20 ( 9.2%)	NB [NB ; NB ]	142	19 ( 13.4%)	NB [NB ; NB ]	0.62 [0.33;1.16]	p=0.137	
>=7	710	76 ( 10.7%)	NB [NB ; NB ]	395	35 ( 8.9%)	NB [52.5; NB ]	1.09 [0.73;1.62]	p=0.684	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05





Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	
			Monate			Monate		p-Wert	
normal	412	26 ( 6.3%)	NB	[NB ; NB ]	230	15 ( 6.5%)	NB	[NB ; NB ]	0.89 [0.47;1.67] p=0.707
mildly impaired	422	54 ( 12.8%)	NB	[NB ; NB ]	248	27 ( 10.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.06 [0.67;1.68] p=0.815
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	21 ( 17.5%)	NB	[NB ; NB ]	76	14 ( 18.4%)	NB	[NB ; NB ]	0.83 [0.42;1.64] p=0.592

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Ja	324	34 ( 10.5%)	NB [NB ; NB ]	205	18 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.61;1.93]	p=0.778	
Nein	630	67 ( 10.6%)	NB [NB ; NB ]	349	38 ( 10.9%)	NB [52.5; NB ]	0.88 [0.59;1.31]	p=0.520	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05



Table 2.2.4 / 2: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	95 ( 11.0%)	NB [NB ; NB ]	509	50 ( 9.8%)	NB [NB ; NB ]	1.01 [0.72;1.43] p=0.935
mild	89	6 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	43	5 ( 11.6%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.16;1.72] p=0.286
moderate and severe impaired*	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	1 (100.0%)	4.2 [NB ; NB ]	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05

End of table



**Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.323
Geografische Region	0.055
Gleason-Score bei Diagnose	0.631
eGFR an Baseline	0.789
Nutzung von Statinen	0.405
Leberfunktionsstörung	0.681

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.450
Geografische Region	0.047*
Gleason-Score bei Diagnose	0.678
eGFR an Baseline	0.854
Nutzung von Statinen	0.426
Leberfunktionsstörung	0.761

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Bone fractures

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.950
Geografische Region	0.582
Gleason-Score bei Diagnose	0.709
eGFR an Baseline	0.984
Nutzung von Statinen	0.741
Leberfunktionsstörung	0.757

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.511
Geografische Region	0.395
Gleason-Score bei Diagnose	0.771
eGFR an Baseline	0.744
Nutzung von Statinen	0.430
Leberfunktionsstörung	0.886

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.566
Geografische Region	0.238
Gleason-Score bei Diagnose	0.809
eGFR an Baseline	0.848
Nutzung von Statinen	0.362
Leberfunktionsstörung	0.783

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Fall

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.968
Geografische Region	0.443
Gleason-Score bei Diagnose	0.724
eGFR an Baseline	0.365
Nutzung von Statinen	0.910
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.994
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.995
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.995
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.997
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Seizure

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.999
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.999
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.348
Geografische Region	0.621
Gleason-Score bei Diagnose	0.322
eGFR an Baseline	0.337
Nutzung von Statinen	0.890
Leberfunktionsstörung	0.528

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.460
Geografische Region	0.495
Gleason-Score bei Diagnose	0.470
eGFR an Baseline	0.399
Nutzung von Statinen	0.895
Leberfunktionsstörung	0.515

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Fatigue

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.807
Geografische Region	0.718
Gleason-Score bei Diagnose	0.988
eGFR an Baseline	0.486
Nutzung von Statinen	0.529
Leberfunktionsstörung	0.961

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.594
Geografische Region	0.613
Gleason-Score bei Diagnose	0.270
eGFR an Baseline	0.989
Nutzung von Statinen	0.629
Leberfunktionsstörung	0.662

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.594
Geografische Region	0.613
Gleason-Score bei Diagnose	0.270
eGFR an Baseline	0.989
Nutzung von Statinen	0.629
Leberfunktionsstörung	0.662

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Weight decreased

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	(a)
Geografische Region	(a)
Gleason-Score bei Diagnose	(a)
eGFR an Baseline	(a)
Nutzung von Statinen	(a)
Leberfunktionsstörung	(a)

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.590
Geografische Region	0.979
Gleason-Score bei Diagnose	0.908
eGFR an Baseline	0.789
Nutzung von Statinen	0.512
Leberfunktionsstörung	0.484

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.949
Geografische Region	0.999
Gleason-Score bei Diagnose	0.648
eGFR an Baseline	0.995
Nutzung von Statinen	0.349
Leberfunktionsstörung	0.579

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.994
Geografische Region	0.958
Gleason-Score bei Diagnose	0.435
eGFR an Baseline	0.997
Nutzung von Statinen	0.848
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.286
Geografische Region	0.619
Gleason-Score bei Diagnose	0.448
eGFR an Baseline	0.637
Nutzung von Statinen	0.696
Leberfunktionsstörung	0.590

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.271
Geografische Region	0.840
Gleason-Score bei Diagnose	0.768
eGFR an Baseline	0.914
Nutzung von Statinen	0.690
Leberfunktionsstörung	0.373

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.932
Geografische Region	0.910
Gleason-Score bei Diagnose	0.991
eGFR an Baseline	0.783
Nutzung von Statinen	0.331
Leberfunktionsstörung	0.944

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.813
Geografische Region	0.974
Gleason-Score bei Diagnose	0.128
eGFR an Baseline	0.712
Nutzung von Statinen	0.565
Leberfunktionsstörung	0.573

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.720
Geografische Region	0.921
Gleason-Score bei Diagnose	0.159
eGFR an Baseline	0.608
Nutzung von Statinen	0.706
Leberfunktionsstörung	0.541

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Renal impairment

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.993
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.994
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.994
Geografische Region	0.773
Gleason-Score bei Diagnose	0.987
eGFR an Baseline	0.562
Nutzung von Statinen	0.127
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.975
Geografische Region	0.776
Gleason-Score bei Diagnose	0.987
eGFR an Baseline	0.652
Nutzung von Statinen	0.113
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Rash

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.996
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.995
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.967
Geografische Region	0.184
Gleason-Score bei Diagnose	0.944
eGFR an Baseline	0.864
Nutzung von Statinen	0.481
Leberfunktionsstörung	0.895

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.967
Geografische Region	0.184
Gleason-Score bei Diagnose	0.944
eGFR an Baseline	0.865
Nutzung von Statinen	0.481
Leberfunktionsstörung	0.895

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Dizziness

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.995
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.996
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	0.977
Geografische Region	0.975
Gleason-Score bei Diagnose	0.523
eGFR an Baseline	0.375
Nutzung von Statinen	0.047*
Leberfunktionsstörung	0.820

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	1.000
Gleason-Score bei Diagnose	0.992
eGFR an Baseline	1.000
Nutzung von Statinen	0.992
Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 3: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Cerebral ischaemia

Subgruppe	p-Wert
Alter (Jahre)	1.000
Geografische Region	0.984
Gleason-Score bei Diagnose	0.291
eGFR an Baseline	0.569
Nutzung von Statinen	0.011*
Leberfunktionsstörung	0.890

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12

End of table



**Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	6 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	4.02 [0.48;33.39] p=0.198
65-74	373	35 ( 9.4%)	NB [NB ; NB ]	216	10 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	1.72 [0.85;3.47] p=0.133
75-84	383	36 ( 9.4%)	NB [NB ; NB ]	209	12 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	1.53 [0.79;2.93] p=0.206
>=85	85	7 ( 8.2%)	NB [NB ; NB ]	45	5 (11.1%)	NB [NB ; NB ]	0.60 [0.19;1.90] p=0.385

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	6 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	76	8 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	0.46 [0.16;1.32] p=0.147
Asia Pacific	119	14 (11.8%)	NB [NB ; NB ]	67	4 (6.0%)	NB [NB ; NB ]	1.78 [0.58;5.42] p=0.311
Rest of the World	107	2 (1.9%)	NB [NB ; NB ]	65	2 (3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.58 [0.08;4.13] p=0.586
Europe	621	62 (10.0%)	NB [NB ; NB ]	346	14 (4.0%)	NB [NB ; NB ]	2.15 [1.21;3.85] p=0.010

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	4 (14.8%)	NB [NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB [NB ; NB ]	
<7	217	25 (11.5%)	NB [NB ; NB ]	142	8 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.78 [0.80;3.96] p=0.155
>=7	710	55 (7.7%)	NB [NB ; NB ]	395	19 (4.8%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.85;2.41] p=0.179

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	35 ( 8.5%)	NB	[NB ; NB ]	230	10 ( 4.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.82 [0.90;3.68] p=0.094
mildly impaired	422	42 (10.0%)	NB	[NB ; NB ]	248	16 ( 6.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.35 [0.76;2.41] p=0.304
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	7 ( 5.8%)	NB	[44.8; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.86 [0.39;8.99] p=0.439

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	38 (11.7%)	NB [NB ; NB ]		205	11 (5.4%)	NB [NB ; NB ]	1.91 [0.97;3.74]	p=0.060
Nein	630	46 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]		349	17 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.77;2.34]	p=0.299

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	74 ( 8.6%)	NB [NB ; NB ]	509	27 ( 5.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.44 [0.93;2.24] p=0.107
mild	89	9 (10.1%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB	[NB ; NB ]	3.91 [0.49;30.90] p=0.196
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [ 1.8; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	5 (4.4%)	NB [NB ; NB ]		84	1 (1.2%)	NB [NB ; NB ]	3.35 [0.39;28.69]	p=0.270
65-74	373	31 (8.3%)	NB [NB ; NB ]		216	8 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	1.90 [0.87;4.15]	p=0.105
75-84	383	34 (8.9%)	NB [NB ; NB ]		209	12 (5.7%)	NB [NB ; NB ]	1.44 [0.74;2.78]	p=0.279
>=85	85	6 (7.1%)	NB [NB ; NB ]		45	4 (8.9%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.18;2.32]	p=0.506

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	76	8 (10.5%)	NB [NB ; NB ]	0.46 [0.16;1.32] p=0.147
Asia Pacific	119	14 (11.8%)	NB [NB ; NB ]	67	3 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	2.39 [0.68;8.33] p=0.172
Rest of the World	107	2 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	0.58 [0.08;4.13] p=0.586
Europe	621	54 ( 8.7%)	NB [NB ; NB ]	346	12 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [1.17;4.10] p=0.014

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	4 (14.8%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB	[NB ; NB ]		
<7	217	22 (10.1%)	NB	[NB ; NB ]	142	7 (4.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.79	[0.76;4.19] p=0.181
>=7	710	50 (7.0%)	NB	[NB ; NB ]	395	17 (4.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.46	[0.84;2.53] p=0.179

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	32 ( 7.8%)	NB	[NB ; NB ]	230	9 ( 3.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.86 [0.89;3.89] p=0.101
mildly impaired	422	39 ( 9.2%)	NB	[NB ; NB ]	248	14 ( 5.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.43 [0.78;2.64] p=0.249
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	5 ( 4.2%)	NB	[47.3; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.29 [0.25;6.70] p=0.762

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	35 (10.8%)	NB [NB ; NB ]		205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.94 [0.96;3.91]	p=0.066
Nein	630	41 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]		349	15 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.36 [0.75;2.46]	p=0.307

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	67 ( 7.8%)	NB [NB ; NB ]	509	24 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.92;2.34] p=0.108
mild	89	8 ( 9.0%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	3.49 [0.44;27.90] p=0.239
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [ 1.8; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	2 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	5 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	216	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.23;6.27] p=0.817
75-84	383	5 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	209	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.19;3.42] p=0.781
>=85	85	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.47 [0.03;7.49] p=0.592

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	0.28 [0.02;3.13] p=0.301
Asia Pacific	119	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.03;8.34] p=0.646
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	11 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	346	3 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.48;6.15] p=0.409

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 ( 5.9%)	NB	[NB ; NB ]		
<7	217	6 ( 2.8%)	NB	[NB ; NB ]	142	2 ( 1.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.63	[0.33;8.10] p=0.549
>=7	710	7 ( 1.0%)	NB	[NB ; NB ]	395	3 ( 0.8%)	NB	[NB ; NB ]	1.14	[0.29;4.41] p=0.850

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	230	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.00 [0.18;5.48] p=0.998
mildly impaired	422	7 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	248	3 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.31;4.60] p=0.803
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.09;11.50] p=0.977

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	5 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.25;6.79]	p=0.745	
Nein	630	8 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	349	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.29;3.22]	p=0.958	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	12 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	509	5 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.43;3.48] p=0.702
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.42 [0.03;6.77] p=0.543
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	2.11 [0.22;20.30]	p=0.518
65-74	373	20 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]		216	13 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	0.75 [0.37;1.51]	p=0.419
75-84	383	39 (10.2%)	NB [NB ; NB ]		209	14 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.80;2.71]	p=0.217
>=85	85	6 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]		45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.88 [0.22;3.54]	p=0.858

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	11 (10.3%)	NB [NB ; NB ]	76	7 ( 9.2%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.37;2.49] p=0.942
Asia Pacific	119	15 (12.6%)	NB [NB ; NB ]	67	4 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	2.01 [0.67;6.04] p=0.216
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.84 [0.46;31.92] p=0.213
Europe	621	36 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	346	19 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.53;1.62] p=0.796

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	5 (18.5%)	NB [NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB [NB ; NB ]			
<7	217	17 (7.8%)	NB [NB ; NB ]	142	8 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.52;2.82]	p=0.647	
>=7	710	46 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	395	22 (5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.64;1.76]	p=0.831	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	30 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]	230	12 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.66;2.52]	p=0.453	
mildly impaired	422	31 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]	248	14 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.62;2.20]	p=0.624	
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	7 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	76	5 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]	0.79 [0.25;2.51]	p=0.695	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	21 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]	205	13 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	0.92 [0.46;1.84]	p=0.816	
Nein	630	47 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	349	18 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.76;2.25]	p=0.332	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	62 ( 7.2%)	NB [NB ; NB ]	509	28 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.76;1.86] p=0.448
mild	89	6 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB [NB ; NB ]	0.84 [0.21;3.37] p=0.804
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	2 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]		84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	1.44 [0.13;15.94]	p=0.764
65-74	373	16 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]		216	11 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	0.71 [0.33;1.52]	p=0.376
75-84	383	36 ( 9.4%)	NB [NB ; NB ]		209	13 ( 6.2%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [0.77;2.74]	p=0.246
>=85	85	6 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]		45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.88 [0.22;3.54]	p=0.858

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	11 (10.3%)	NB [NB ; NB ]	76	5 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.48;3.95] p=0.558
Asia Pacific	119	15 (12.6%)	NB [NB ; NB ]	67	4 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	2.00 [0.66;6.04] p=0.217
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.84 [0.46;31.92] p=0.213
Europe	621	28 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	346	18 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	0.76 [0.42;1.37] p=0.363

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	4 (14.8%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB	[NB ; NB ]		
<7	217	12 (5.5%)	NB	[NB ; NB ]	142	7 (4.9%)	NB	[NB ; NB ]	0.98	[0.38;2.49] p=0.962
>=7	710	44 (6.2%)	NB	[NB ; NB ]	395	20 (5.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.11	[0.66;1.89] p=0.694

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	27 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]	230	11 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.62;2.54] p=0.521
mildly impaired	422	27 ( 6.4%)	NB [NB ; NB ]	248	13 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.57;2.13] p=0.781
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	6 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	0.85 [0.24;3.03] p=0.807

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	18 ( 5.6%)	NB	[NB ; NB ]	205	12 ( 5.9%)	NB	[NB ; NB ]	0.85 [0.41;1.77] p=0.663
Nein	630	42 ( 6.7%)	NB	[NB ; NB ]	349	16 ( 4.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.31 [0.74;2.34] p=0.353

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	55 ( 6.4%)	NB [NB ; NB ]	509	25 ( 4.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.18 [0.73;1.89] p=0.500
mild	89	5 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB	[NB ; NB ]	0.71 [0.17;2.97] p=0.638
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	5 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	216	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.23;6.14] p=0.838
75-84	383	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	209	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.69 [0.15;3.09] p=0.629
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
North America	107	1 ( 0.9%)	NB [49.7; NB ]		76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	0.19 [0.02;1.86]	p=0.154
Asia Pacific	119	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]		67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
Europe	621	8 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]		346	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	1.95 [0.41;9.18]	p=0.400

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	1 (3.7%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB	[NB ; NB ]	
<7	217	5 (2.3%)	NB	[NB ; NB ]	142	2 (1.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.38 [0.27;7.15] p=0.698
>=7	710	4 (0.6%)	NB	[NB ; NB ]	395	2 (0.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.00 [0.18;5.45] p=0.996

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Fall

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	5 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]		230	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	2.67 [0.31;22.87]	p=0.370
mildly impaired	422	4 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		248	2 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.18;5.41]	p=0.989
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]		76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	0.29 [0.03;3.18]	p=0.310

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	4 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]		2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]		1.15 [0.21;6.29]	p=0.874
Nein	630	6 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]		3 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		0.96 [0.24;3.86]	p=0.959

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	9 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	509	5 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.32;2.86]
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	2 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
65-74	373	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
75-84	383	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.03;8.31]	p=0.643
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	346	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.09;10.82]	p=0.987

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
normal	412	3 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		248	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]		NB
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		205	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
Nein	630	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]		349	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		0.47 [0.03;7.47] p=0.590

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	509	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.57 [0.16;15.05] p=0.698
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
75-84	383	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.03;8.31] p=0.643
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	346	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]		395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.03;7.97]	p=0.622

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
normal	412	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		248	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]		NB
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Ja	324	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		205	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
Nein	630	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		349	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure  
 Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	2 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	509	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.10;11.73] p=0.960
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
75-84	383	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	209	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	346	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]		395	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	1 (0.2%)	NB [NB ; NB ]	230	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
mildly impaired	422	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	248	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Ja	324	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		205	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
Nein	630	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]		349	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Seizure

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]	509	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	25 (22.1%)	NB	[NB ; NB ]	84	7 ( 8.3%)	NB	[NB ; NB ]	2.77 [1.20;6.41] p=0.017
65-74	373	63 (16.9%)	NB	[NB ; NB ]	216	29 (13.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.18 [0.76;1.83] p=0.460
75-84	383	71 (18.5%)	NB	[NB ; NB ]	209	30 (14.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.82;1.93] p=0.294
>=85	85	22 (25.9%)	NB	[NB ; NB ]	45	9 (20.0%)	NB	[40.1; NB ]	1.26 [0.58;2.74] p=0.560

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	33 (30.8%)	NB [NB ; NB ]	76	13 (17.1%)	NB [NB ; NB ]	1.86 [0.98;3.53] p=0.058
Asia Pacific	119	17 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	67	7 (10.4%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.57;3.31] p=0.480
Rest of the World	107	17 (15.9%)	NB [39.9; NB ]	65	11 (16.9%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.45;2.05] p=0.914
Europe	621	114 (18.4%)	NB [NB ; NB ]	346	44 (12.7%)	NB [NB ; NB ]	1.36 [0.96;1.93] p=0.083

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	3 (11.1%)	NB [NB ; NB ]	17	2 (11.8%)	45.1 [NB ; NB ]	
<7	217	43 (19.8%)	NB [NB ; NB ]	142	15 (10.6%)	NB [NB ; NB ]	1.77 [0.98;3.18] p=0.058
>=7	710	135 (19.0%)	NB [NB ; NB ]	395	58 (14.7%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.93;1.72] p=0.133

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	78 (18.9%)	NB [NB ; NB ]	230	25 (10.9%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [1.10;2.71] p=0.018
mildly impaired	422	81 (19.2%)	NB [NB ; NB ]	248	36 (14.5%)	NB [NB ; NB ]	1.24 [0.84;1.84] p=0.278
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	22 (18.3%)	NB [NB ; NB ]	76	14 (18.4%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.50;1.92] p=0.956

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	67 (20.7%)	NB [NB ; NB ]	205	31 (15.1%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.87;2.05]	p=0.181	
Nein	630	114 (18.1%)	NB [NB ; NB ]	349	44 (12.6%)	NB [NB ; NB ]	1.38 [0.97;1.95]	p=0.070	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	167 (19.4%)	NB [NB ; NB ]	509	68 (13.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.41 [1.06;1.87] p=0.017
mild	89	13 (14.6%)	NB [NB ; NB ]	43	7 (16.3%)	NB	[NB ; NB ]	0.84 [0.33;2.10] p=0.704
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [18.6; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	23 (20.4%)	NB [NB ; NB ]	84	7 ( 8.3%)	NB [NB ; NB ]	2.55 [1.09;5.94] p=0.030
65-74	373	63 (16.9%)	NB [NB ; NB ]	216	29 (13.4%)	NB [NB ; NB ]	1.18 [0.76;1.84] p=0.454
75-84	383	70 (18.3%)	NB [NB ; NB ]	209	29 (13.9%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.84;1.99] p=0.249
>=85	85	21 (24.7%)	NB [NB ; NB ]	45	7 (15.6%)	NB [40.1; NB ]	1.57 [0.67;3.70] p=0.301

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue  
 Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	33 (30.8%)	NB [NB ; NB ]	76	12 (15.8%)	NB [NB ; NB ]	2.04 [1.05;3.96] p=0.034
Asia Pacific	119	17 (14.3%)	NB [NB ; NB ]	67	6 (9.0%)	NB [NB ; NB ]	1.60 [0.63;4.05] p=0.323
Rest of the World	107	17 (15.9%)	NB [39.9; NB ]	65	11 (16.9%)	NB [NB ; NB ]	0.96 [0.45;2.05] p=0.914
Europe	621	110 (17.7%)	NB [NB ; NB ]	346	43 (12.4%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.95;1.92] p=0.098

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	3 (11.1%)	NB [NB ; NB ]	17	2 (11.8%)	45.1 [NB ; NB ]	
<7	217	41 (18.9%)	NB [NB ; NB ]	142	15 (10.6%)	NB [NB ; NB ]	1.68 [0.93;3.04] p=0.086
>=7	710	133 (18.7%)	NB [NB ; NB ]	395	55 (13.9%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.97;1.81] p=0.081

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	77 (18.7%)	NB [NB ; NB ]	230	24 (10.4%)	NB [NB ; NB ]	1.77 [1.12;2.81] p=0.014
mildly impaired	422	78 (18.5%)	NB [NB ; NB ]	248	36 (14.5%)	NB [NB ; NB ]	1.21 [0.81;1.79] p=0.351
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	22 (18.3%)	NB [NB ; NB ]	76	12 (15.8%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.57;2.33] p=0.692

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue  
 Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	66 (20.4%)	NB	[NB ; NB ]	205	30 (14.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.38 [0.89;2.12] p=0.147
Nein	630	111 (17.6%)	NB	[NB ; NB ]	349	42 (12.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.41 [0.99;2.01] p=0.058

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	163 (18.9%)	NB [NB ; NB ]	509	65 (12.8%)	NB	[NB ; NB ]	1.44 [1.08;1.93] p=0.012
mild	89	13 (14.6%)	NB [NB ; NB ]	43	7 (16.3%)	NB	[NB ; NB ]	0.85 [0.34;2.13] p=0.727
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [18.6; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
<65	113	2 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
65-74	373	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		216	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]		0.18 [0.02;1.75] p=0.141
75-84	383	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		209	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]		0.47 [0.07;3.39] p=0.454
>=85	85	3 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]		45	2 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]		0.72 [0.12;4.31] p=0.718

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	0.23 [0.02;2.20] p=0.201
Asia Pacific	119	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.56 [0.04;9.00] p=0.684
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	6 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	346	3 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.25;3.98] p=0.992

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Fatigue  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
$\geq 7$	710	6 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]		395	7 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	0.44 [0.15;1.31]	p=0.141

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	230	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.09;11.53] p=0.971
mildly impaired	422	5 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	248	3 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	0.87 [0.21;3.66] p=0.846
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	0.21 [0.02;2.03] p=0.178

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		205	3 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.35 [0.06;2.17]	p=0.261
Nein	630	6 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]		349	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.22;2.75]	p=0.696

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	7 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	509	6 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.22;1.92] p=0.428
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.26] p=0.576
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	6 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]		84	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [0.44;10.84]	p=0.338
65-74	373	18 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]		216	6 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.60;3.78]	p=0.390
75-84	383	23 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]		209	14 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.42;1.59]	p=0.553
>=85	85	7 ( 8.2%)	NB [NB ; NB ]		45	2 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	1.69 [0.35;8.14]	p=0.512

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	5 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.28;7.63] p=0.644
Asia Pacific	119	7 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]	67	6 ( 9.0%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.21;1.82] p=0.379
Rest of the World	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.22;6.69] p=0.815
Europe	621	38 ( 6.1%)	NB [NB ; NB ]	346	14 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.72;2.45] p=0.364

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	1 (3.7%)	NB [NB ; NB ]		17	1 (5.9%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	14 (6.5%)	NB [NB ; NB ]		142	4 (2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [0.69;6.36]	p=0.193
>=7	710	39 (5.5%)	NB [NB ; NB ]		395	19 (4.8%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.59;1.77]	p=0.940

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	21 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]		230	9 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.55;2.60]	p=0.658
mildly impaired	422	25 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]		248	11 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.57;2.38]	p=0.665
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	8 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]		76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	1.11 [0.33;3.68]	p=0.868

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	26 ( 8.0%)	NB [NB ; NB ]	205	11 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.68;2.81]	p=0.364	
Nein	630	28 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	349	13 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.55;2.06]	p=0.851	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	46 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	509	23 ( 4.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.07 [0.65;1.77] p=0.787
mild	89	7 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB	[41.4; NB ]	2.74 [0.34;22.38] p=0.346
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [19.5; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	6 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	84	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [0.44;10.84] p=0.338
65-74	373	18 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	216	6 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.60;3.78] p=0.390
75-84	383	23 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	209	14 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.42;1.59] p=0.553
>=85	85	7 ( 8.2%)	NB [NB ; NB ]	45	2 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	1.69 [0.35;8.14] p=0.512

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	5 (4.7%)	NB [NB ; NB ]	76	2 (2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.28;7.63] p=0.644
Asia Pacific	119	7 (5.9%)	NB [NB ; NB ]	67	6 (9.0%)	NB [NB ; NB ]	0.61 [0.21;1.82] p=0.379
Rest of the World	107	4 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	65	2 (3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.22 [0.22;6.69] p=0.815
Europe	621	38 (6.1%)	NB [NB ; NB ]	346	14 (4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.72;2.45] p=0.364

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	1 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB [NB ; NB ]	
<7	217	14 (6.5%)	NB [NB ; NB ]	142	4 (2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [0.69;6.36] p=0.193
>=7	710	39 (5.5%)	NB [NB ; NB ]	395	19 (4.8%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.59;1.77] p=0.940

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	21 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]		230	9 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.19 [0.55;2.60]	p=0.658
mildly impaired	422	25 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]		248	11 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	1.17 [0.57;2.38]	p=0.665
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	8 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]		76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	1.11 [0.33;3.68]	p=0.868

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	26 (8.0%)	NB [NB ; NB ]	205	11 (5.4%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.68;2.81]	p=0.364	
Nein	630	28 (4.4%)	NB [NB ; NB ]	349	13 (3.7%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.55;2.06]	p=0.851	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	46 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	509	23 ( 4.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.07 [0.65;1.77] p=0.787
mild	89	7 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB	[41.4; NB ]	2.74 [0.34;22.38] p=0.346
moderate and severe impaired	2	1 (50.0%)	NB [19.5; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	5 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	10 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	216	6 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.30;2.27] p=0.710
75-84	383	20 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	209	6 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.73 [0.70;4.32] p=0.238
>=85	85	7 ( 8.2%)	NB [NB ; NB ]	45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	3.42 [0.42;27.83] p=0.250

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	7 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.99 [0.41;9.63] p=0.394
Asia Pacific	119	4 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	2.18 [0.24;19.53] p=0.485
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.89 [0.38;9.35] p=0.437
Europe	621	25 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	346	8 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.70;3.43] p=0.283

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	2 ( 7.4%)	NB	[NB ; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
<7	217	5 ( 2.3%)	NB	[NB ; NB ]	142	2 ( 1.4%)	NB	[NB ; NB ]	1.41 [0.27;7.30] p=0.679
>=7	710	35 ( 4.9%)	NB	[NB ; NB ]	395	11 ( 2.8%)	NB	[NB ; NB ]	1.62 [0.82;3.19] p=0.163

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	14 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]		230	3 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.39 [0.69;8.31]	p=0.172
mildly impaired	422	21 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]		248	7 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.69;3.81]	p=0.269
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	7 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]		76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.28 [0.33;4.97]	p=0.724

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	20 ( 6.2%)	NB	[NB ; NB ]	205	8 ( 3.9%)	NB	[NB ; NB ]	1.44 [0.63;3.27] p=0.384
Nein	630	22 ( 3.5%)	NB	[NB ; NB ]	349	5 ( 1.4%)	NB	[NB ; NB ]	2.19 [0.83;5.80] p=0.113

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	39 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	509	11 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.93 [0.99;3.77] p=0.054
mild	89	3 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	43	2 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.09;3.19] p=0.481
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	4 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	8 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	216	5 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.27;2.49] p=0.720
75-84	383	12 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	209	5 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.43;3.50] p=0.695
>=85	85	4 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	5 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.47 [0.28;7.63] p=0.645
Asia Pacific	119	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.23;6.94] p=0.782
Europe	621	17 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	346	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.55;3.52] p=0.491

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	4 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]		142	1 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	2.26 [0.25;20.27]	p=0.466
>=7	710	24 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]		395	9 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.63;2.92]	p=0.438

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	9 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]		230	3 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.51 [0.41;5.58]	p=0.536
mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]		248	5 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [0.54;4.14]	p=0.443
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	5 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]		76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.44 [0.28;7.47]	p=0.663

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	11 (3.4%)	NB [NB ; NB ]		205	6 (2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.05 [0.39;2.84]	p=0.928
Nein	630	17 (2.7%)	NB [NB ; NB ]		349	4 (1.1%)	NB [NB ; NB ]	2.11 [0.71;6.28]	p=0.179

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	25 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	509	8 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.69 [0.76;3.75] p=0.196
mild	89	3 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	43	2 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.09;3.19] p=0.481
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
65-74	373	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]		216	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		1.79 [0.20;16.07] p=0.603
75-84	383	8 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]		209	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]		1.41 [0.37;5.31] p=0.613
>=85	85	3 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]		45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]		1.36 [0.14;13.04] p=0.792

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.04 [0.23;18.38] p=0.526
Asia Pacific	119	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.10;11.70] p=0.961
Rest of the World	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	8 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	346	3 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.36;5.08] p=0.659

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	2 ( 7.4%)	NB	[NB ; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
<7	217	1 ( 0.5%)	NB	[NB ; NB ]	142	1 ( 0.7%)	NB	[NB ; NB ]	0.57 [0.04;9.18] p=0.694
>=7	710	15 ( 2.1%)	NB	[NB ; NB ]	395	4 ( 1.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.89 [0.63;5.71] p=0.257

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ansi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
normal	412	7 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	9 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]		248	4 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]		1.23 [0.38;4.01] p=0.726
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]		76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]		0.99 [0.09;11.02] p=0.992

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	11 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	205	3 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	2.10 [0.59;7.55]	p=0.254	
Nein	630	7 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	349	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	1.75 [0.36;8.42]	p=0.485	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	17 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	509	5 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	1.85 [0.68;5.03] p=0.225
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	0.49 [0.11;2.21] p=0.357
65-74	373	18 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	216	9 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.43;2.12] p=0.899
75-84	383	13 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	209	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	3.49 [0.79;15.47] p=0.100
>=85	85	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.27] p=0.577

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.31;4.95] p=0.767
Asia Pacific	119	4 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	67	4 ( 6.0%)	NB [NB ; NB ]	0.51 [0.13;2.04] p=0.341
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [41.1; NB ]	65	3 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.34;5.45] p=0.670
Europe	621	19 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	346	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.54 [0.61;3.86] p=0.356

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	2 ( 7.4%)	NB [34.0; NB ]	17	2 (11.8%)	NB [NB ; NB ]			
<7	217	7 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	142	2 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	2.22 [0.46;10.72]	p=0.319	
>=7	710	26 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	395	12 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.53;2.10]	p=0.867	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	16 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	230	7 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	1.14 [0.47;2.78]	p=0.770	
mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]	248	8 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.40;2.26]	p=0.903	
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	5 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.74 [0.32;23.57]	p=0.358	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	21 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]	205	11 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	1.10 [0.53;2.29]	p=0.790	
Nein	630	14 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	349	5 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.34 [0.48;3.74]	p=0.570	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	31 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	509	13 ( 2.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.66;2.42] p=0.480
mild	89	4 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB	[NB ; NB ]	0.56 [0.12;2.49] p=0.443
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	2 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]		84	3 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	0.44 [0.07;2.63]	p=0.368
65-74	373	18 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]		216	9 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	0.95 [0.43;2.12]	p=0.899
75-84	383	11 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]		209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	5.87 [0.76;45.46]	p=0.090
>=85	85	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]		45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.27]	p=0.577

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.31;4.95] p=0.767
Asia Pacific	119	4 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	67	3 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	0.68 [0.15;3.04] p=0.615
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [41.1; NB ]	65	3 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	1.35 [0.34;5.45] p=0.670
Europe	621	16 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	346	5 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.55 [0.57;4.23] p=0.395

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	2 ( 7.4%)	NB [34.0; NB ]		17	1 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	5 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]		142	2 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.61 [0.31;8.30]	p=0.569
>=7	710	25 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]		395	11 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.11 [0.55;2.26]	p=0.770

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	15 ( 3.6%)	NB	[NB ; NB ]	230	6 ( 2.6%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.49;3.24] p=0.637
mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB	[NB ; NB ]	248	7 ( 2.8%)	NB	[NB ; NB ]	1.08 [0.44;2.69] p=0.863
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	3 ( 2.5%)	NB	[NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.57 [0.16;15.20] p=0.698

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	NB [NB ; NB ]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	20 ( 6.2%)	NB [NB ; NB ]	205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.54;2.46]	p=0.716	
Nein	630	12 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	349	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	1.43 [0.46;4.45]	p=0.534	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	29 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	509	11 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.70;2.79] p=0.350
mild	89	3 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB [NB ; NB ]	0.41 [0.08;2.05] p=0.280
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	0.67 [0.04;10.73] p=0.778
65-74	373	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	216	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.87 [0.08;9.59] p=0.906
75-84	383	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	2.16 [0.24;19.35] p=0.490
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.22] p=0.572
Rest of the World	107	2 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	4 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	346	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	2.03 [0.23;18.13] p=0.528

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 ( 5.9%)	NB	[NB ; NB ]	
<7	217	2 ( 0.9%)	NB	[NB ; NB ]	142	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB
>=7	710	5 ( 0.7%)	NB	[NB ; NB ]	395	2 ( 0.5%)	NB	[NB ; NB ]	1.23 [0.24;6.35] p=0.805

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	3 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]		230	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [0.16;14.46]	p=0.724
mildly impaired	422	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		248	2 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	0.53 [0.08;3.79]	p=0.530
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]		76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	0.59 [0.08;4.19]	p=0.597
Nein	630	5 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]		349	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	2.42 [0.28;20.74]	p=0.420

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	5 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	509	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.33 [0.26;6.86] p=0.734
mild	89	2 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.79 [0.07;8.77] p=0.851
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.18;6.39]	p=0.943
65-74	373	15 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]		216	7 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.43;2.60]	p=0.901
75-84	383	19 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]		209	7 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]	1.42 [0.60;3.37]	p=0.431
>=85	85	4 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]		45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.59 [0.13;2.64]	p=0.487

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.22;6.76] p=0.811
Asia Pacific	119	4 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	67	2 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.19;5.79] p=0.947
Rest of the World	107	5 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.31;8.35] p=0.564
Europe	621	28 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	346	13 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.55;2.06] p=0.850

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	1 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
<7	217	15 ( 6.9%)	NB [NB ; NB ]	142	4 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.24 [0.74;6.75] p=0.152
>=7	710	25 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	395	15 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	0.84 [0.44;1.60] p=0.598

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]	248	9 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.35;1.87]
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	23 (19.2%)	NB [48.8; NB ]	76	10 (13.2%)	NB [38.5; NB ]	1.32 [0.62;2.79]

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	17 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.44;2.12]	p=0.943	
Nein	630	24 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	349	9 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.64;2.94]	p=0.424	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	39 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	509	17 ( 3.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.24 [0.70;2.20] p=0.455
mild	89	2 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	43	2 ( 4.7%)	NB	[NB ; NB ]	0.44 [0.06;3.12] p=0.410
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.18;6.39]	p=0.943
65-74	373	15 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]		216	7 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.43;2.60]	p=0.901
75-84	383	19 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]		209	6 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.66;4.16]	p=0.280
>=85	85	4 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]		45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	0.59 [0.13;2.64]	p=0.487

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.23 [0.22;6.76] p=0.811
Asia Pacific	119	4 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [0.24;19.58] p=0.484
Rest of the World	107	5 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	65	2 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.31;8.35] p=0.564
Europe	621	28 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	346	13 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.55;2.06] p=0.850

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	1 (3.7%)	NB [NB ; NB ]		17	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	15 (6.9%)	NB [NB ; NB ]		142	4 (2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.24 [0.74;6.75]	p=0.152
>=7	710	25 (3.5%)	NB [NB ; NB ]		395	14 (3.5%)	NB [NB ; NB ]	0.91 [0.47;1.75]	p=0.769

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert		
normal	412	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB	
mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]		248	9 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]		0.81 [0.35;1.87]	p=0.620
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	23 (19.2%)	NB [48.8; NB ]		76	9 (11.8%)	NB [38.5; NB ]		1.49 [0.68;3.23]	p=0.318

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment  
 Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	17 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	205	9 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.49;2.45]	p=0.834	
Nein	630	24 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]	349	9 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.63;2.94]	p=0.424	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	39 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	509	16 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.74;2.37] p=0.344
mild	89	2 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	43	2 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	0.44 [0.06;3.12] p=0.410
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
65-74	373	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
75-84	383	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		209	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.07;3.58]	p=0.493
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	2 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	346	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		395	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.47 [0.07;3.38]	p=0.456

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Renal impairment

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
normal	412	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		248	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]		76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]		0.52 [0.07;3.74] p=0.516

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	2 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	0.53 [0.07;3.77]	p=0.525
Nein	630	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		349	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	4 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	509	2 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.04 [0.19;5.71] p=0.960
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [0.22;20.07]	p=0.524
65-74	373	16 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]		216	4 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	2.06 [0.69;6.16]	p=0.197
75-84	383	16 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]		209	5 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.71 [0.63;4.68]	p=0.294
>=85	85	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	8 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	5.02 [0.63;40.26] p=0.129
Asia Pacific	119	8 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	67	3 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [0.39;5.51] p=0.576
Rest of the World	107	4 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	2.53 [0.28;22.64] p=0.406
Europe	621	17 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	346	5 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.74 [0.64;4.71] p=0.278

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	8 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
>=7	710	29 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]		395	10 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.52 [0.74;3.12]	p=0.254

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	18 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]		230	3 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	3.18 [0.94;10.78]	p=0.064
mildly impaired	422	15 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]		248	6 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.53;3.54]	p=0.513
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	4 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]		76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [0.24;19.78]	p=0.485

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	11 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	205	6 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	1.09 [0.40;2.95]	p=0.867	
Nein	630	26 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]	349	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	3.37 [1.18;9.66]	p=0.024	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	34 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	509	10 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.89 [0.93;3.83] p=0.077
mild	89	3 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	3 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]		84	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]	2.09 [0.22;20.07]	p=0.524
65-74	373	16 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]		216	4 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	2.06 [0.69;6.16]	p=0.197
75-84	383	14 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]		209	5 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.49 [0.54;4.14]	p=0.444
>=85	85	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	8 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	5.02 [0.63;40.26] p=0.129
Asia Pacific	119	8 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	67	3 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	1.46 [0.39;5.51] p=0.576
Rest of the World	107	3 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	1.89 [0.20;18.15] p=0.582
Europe	621	16 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	346	5 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.62 [0.59;4.43] p=0.344

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	8 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	27 ( 3.8%)	NB [NB ; NB ]		395	10 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.68;2.91]	p=0.353

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	16 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]		230	3 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.80 [0.82;9.62]	p=0.101
mildly impaired	422	15 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]		248	6 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.53;3.54]	p=0.513
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	4 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]		76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	2.19 [0.24;19.78]	p=0.485

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	10 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]	205	6 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.36;2.72]	p=0.978	
Nein	630	25 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	349	4 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	3.23 [1.12;9.27]	p=0.030	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	32 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	509	10 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	1.77 [0.87;3.61] p=0.114
mild	89	3 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
65-74	373	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
75-84	383	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.10;11.96]	p=0.947
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	2 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	346	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	0.55 [0.03;8.84] p=0.675

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	1.08 [0.10;11.95]	p=0.948

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ : Rash  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	3 (0.7%)	NB [NB ; NB ]		230	1 (0.4%)	NB [NB ; NB ]	1.59 [0.17;15.32]	p=0.687
mildly impaired	422	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]		248	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]		76	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Ja	324	1 (0.3%)	NB [NB ; NB ]		205	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
Nein	630	2 (0.3%)	NB [NB ; NB ]		349	1 (0.3%)	NB [NB ; NB ]		1.06 [0.10;11.75] p=0.959

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	3 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	509	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	1.70 [0.18;16.30] p=0.648
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	5 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]		84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.24;3.34]	p=0.871
65-74	373	15 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]		216	6 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.54;3.58]	p=0.498
75-84	383	28 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]		209	12 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.63;2.45]	p=0.521
>=85	85	5 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]		45	2 ( 4.4%)	NB [40.1; NB ]	1.24 [0.24;6.41]	p=0.798

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	13 (12.1%)	NB [NB ; NB ]	76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	2.21 [0.72;6.78] p=0.167
Asia Pacific	119	6 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.36 [0.40;27.90] p=0.262
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.71 [0.45;30.85] p=0.224
Europe	621	28 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	346	18 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	0.80 [0.44;1.45] p=0.458

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	1 ( 5.9%)	NB [27.6; NB ]		
<7	217	14 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]		142	7 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.51;3.11]	p=0.622
>=7	710	39 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]		395	16 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.72;2.31]	p=0.390

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ansi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	24 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]		230	10 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.63;2.75]	p=0.467
mildly impaired	422	23 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]		248	10 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.60;2.67]	p=0.530
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	6 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]		76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	0.88 [0.25;3.13]	p=0.848

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	16 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.44;2.15]	p=0.953	
Nein	630	37 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]	349	14 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.75;2.57]	p=0.295	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	47 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	509	21 ( 4.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.75;2.11] p=0.379
mild	89	6 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB	[NB ; NB ]	0.92 [0.23;3.68] p=0.907
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	5 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]		84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	0.90 [0.24;3.34]	p=0.871
65-74	373	15 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]		216	6 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.54;3.58]	p=0.498
75-84	383	28 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]		209	12 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	1.25 [0.63;2.45]	p=0.521
>=85	85	5 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]		45	2 ( 4.4%)	NB [40.1; NB ]	1.24 [0.24;6.41]	p=0.798

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	13 (12.1%)	NB [NB ; NB ]	76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	2.21 [0.72;6.78] p=0.167
Asia Pacific	119	6 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.36 [0.40;27.90] p=0.262
Rest of the World	107	6 ( 5.6%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	3.71 [0.45;30.85] p=0.224
Europe	621	28 ( 4.5%)	NB [NB ; NB ]	346	18 ( 5.2%)	NB [NB ; NB ]	0.80 [0.44;1.45] p=0.458

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness  
 Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	1 ( 5.9%)	NB [27.6; NB ]		
<7	217	14 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]		142	7 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	1.26 [0.51;3.11]	p=0.622
>=7	710	39 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]		395	16 ( 4.1%)	NB [NB ; NB ]	1.29 [0.72;2.31]	p=0.390

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	24 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	230	10 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.63;2.75] p=0.467
mildly impaired	422	23 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	248	10 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.27 [0.60;2.67] p=0.530
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	6 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	0.88 [0.25;3.13] p=0.848

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	16 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.44;2.15]	p=0.953	
Nein	630	37 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]	349	14 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.75;2.57]	p=0.295	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	47 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	509	21 ( 4.1%)	NB	[NB ; NB ]	1.26 [0.75;2.11] p=0.379
mild	89	6 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]	43	3 ( 7.0%)	NB	[NB ; NB ]	0.92 [0.23;3.68] p=0.907
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	Darolutamide				Placebo				Darolutamide vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB	
65-74	373	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB	
75-84	383	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		0.54 [0.03;8.63]	p=0.663
>=85	85	1 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	346	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.10;11.75] p=0.959

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		142	1 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		395	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_asi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
normal	412	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		248	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]		1.13 [0.10;12.50]
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Ja	324	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		205	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		NB
Nein	630	2 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		349	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	1 ( 0.1%)	NB [NB ; NB ]	509	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	0.57 [0.04;9.17] p=0.694
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia  
 Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	7 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	216	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.27;4.12] p=0.931
75-84	383	9 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	209	6 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	0.78 [0.28;2.18] p=0.629
>=85	85	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.09;10.80] p=0.986

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	2 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	76	2 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	0.63 [0.09;4.48] p=0.644
Asia Pacific	119	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.04;10.19] p=0.750
Europe	621	14 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	346	7 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.40;2.43] p=0.967

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	1 (3.7%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 (5.9%)	NB	[NB ; NB ]		
<7	217	5 (2.3%)	NB	[NB ; NB ]	142	4 (2.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.75	[0.20;2.81] p=0.675
>=7	710	13 (1.8%)	NB	[NB ; NB ]	395	5 (1.3%)	NB	[NB ; NB ]	1.28	[0.46;3.59] p=0.642

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	5 ( 1.2%)	NB [NB ; NB ]		230	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.28 [0.25;6.62]	p=0.765
mildly impaired	422	11 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]		248	4 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.39 [0.44;4.37]	p=0.575
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	3 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]		76	4 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	0.40 [0.09;1.80]	p=0.233

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	11 ( 3.4%)	NB [NB ; NB ]	205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	3.08 [0.68;13.92]	p=0.144	
Nein	630	8 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	349	8 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.50 [0.19;1.34]	p=0.167	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	18 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	509	9 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	1.06 [0.48;2.36] p=0.887
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.14] p=0.568
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
65-74	373	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		216	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
75-84	383	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]		209	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.54 [0.03;8.64]	p=0.663
>=85	85	2 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]		45	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	NB
Asia Pacific	119	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	65	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Europe	621	4 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	346	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
<7	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]		142	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
>=7	710	4 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	2.11 [0.24;18.85]	p=0.505

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia  
 Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]		230	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
mildly impaired	422	3 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]		248	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		NB
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]		76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]		0.58 [0.04;9.30] p=0.702

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia  
 Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	1 (0.3%)	NB [NB ; NB ]		205	1 (0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.59 [0.04;9.47]	p=0.711
Nein	630	5 (0.8%)	NB [NB ; NB ]		349	0 (0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	
normal	863	6 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	509	1 ( 0.2%)	NB [NB ; NB ]	3.37 [0.41;28.00] p=0.261
mild	89	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	43	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Alter (Jahre)

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
<65	113	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	84	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
65-74	373	5 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	216	3 ( 1.4%)	NB [NB ; NB ]	0.73 [0.17;3.04] p=0.661
75-84	383	8 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]	209	5 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]	0.82 [0.27;2.52] p=0.732
>=85	85	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	45	1 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Geografische Region

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
North America	107	2 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	76	1 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	1.32 [0.12;14.58] p=0.821
Asia Pacific	119	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	67	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	NB
Rest of the World	107	1 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	65	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.04;10.19] p=0.750
Europe	621	11 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	346	7 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	0.76 [0.29;1.96] p=0.569

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12





Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Gleason-Score bei Diagnose

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing	27	1 ( 3.7%)	NB	[NB ; NB ]	17	1 ( 5.9%)	NB	[NB ; NB ]		
<7	217	3 ( 1.4%)	NB	[NB ; NB ]	142	4 ( 2.8%)	NB	[NB ; NB ]	0.45 [0.10;2.00]	p=0.292
>=7	710	10 ( 1.4%)	NB	[NB ; NB ]	395	4 ( 1.0%)	NB	[NB ; NB ]	1.20 [0.38;3.83]	p=0.758

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: eGFR an Baseline

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
normal	412	4 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	230	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.19;5.59] p=0.978
mildly impaired	422	8 ( 1.9%)	NB [NB ; NB ]	248	4 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	0.97 [0.29;3.23] p=0.960
moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	76	3 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	0.35 [0.06;2.10] p=0.250

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Nutzung von Statinen

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ja	324	10 ( 3.1%)	NB [NB ; NB ]		205	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	5.57 [0.71;43.55]	p=0.102
Nein	630	4 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]		349	8 ( 2.3%)	NB [NB ; NB ]	0.24 [0.07;0.81]	p=0.021

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12



Table 2.2.4 / 4: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia

Subgruppe: Leberfunktionsstörung

Subgruppenkategorie	N	Darolutamide		Placebo		Darolutamide vs. Placebo		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Missing				1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	
normal	863	13 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	509	8 ( 1.6%)	NB	[NB ; NB ]	0.84 [0.35;2.03] p=0.702
mild	89	1 ( 1.1%)	NB [NB ; NB ]	43	1 ( 2.3%)	NB	[NB ; NB ]	0.45 [0.03;7.14] p=0.568
moderate and severe impaired	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	NB

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12

End of table



**Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.562
	Geografische Region	0.653
	Gleason-Score bei Diagnose	0.212
	eGFR an Baseline	0.158
	Nutzung von Statinen	0.029*
	Leberfunktionsstörung	0.440
SOC: Infections and infestations (10021881)	Alter (Jahre)	0.704
	Geografische Region	0.595
	Gleason-Score bei Diagnose	0.891
	eGFR an Baseline	0.353
	Nutzung von Statinen	0.417
	Leberfunktionsstörung	0.440
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.515
	Geografische Region	0.316
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.187
	Nutzung von Statinen	0.570
	Leberfunktionsstörung	0.980

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.599
	Geografische Region	0.668
	Gleason-Score bei Diagnose	0.237
	eGFR an Baseline	0.182
	Nutzung von Statinen	0.022*
	Leberfunktionsstörung	0.424
SOC: Infections and infestations (10021881)	Alter (Jahre)	0.652
	Geografische Region	0.745
	Gleason-Score bei Diagnose	0.981
	eGFR an Baseline	0.579
	Nutzung von Statinen	0.269
	Leberfunktionsstörung	0.385
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.591
	Geografische Region	0.295
	Gleason-Score bei Diagnose	0.915
	eGFR an Baseline	0.213
	Nutzung von Statinen	0.527
	Leberfunktionsstörung	0.906

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3 das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.693
	Geografische Region	0.709
	Gleason-Score bei Diagnose	0.211
	eGFR an Baseline	0.589
	Nutzung von Statinen	0.128
	Leberfunktionsstörung	0.214
SOC: Infections and infestations (10021881)	Alter (Jahre)	0.548
	Geografische Region	0.761
	Gleason-Score bei Diagnose	0.440
	eGFR an Baseline	0.214
	Nutzung von Statinen	0.968
	Leberfunktionsstörung	0.163
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.310
	Geografische Region	0.503
	Gleason-Score bei Diagnose	0.752
	eGFR an Baseline	0.057
	Nutzung von Statinen	0.296
	Leberfunktionsstörung	0.485

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayser: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Abdominal distension (10000060)	Alter (Jahre)	0.672
	Geografische Region	0.621
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.706
	Nutzung von Statinen	0.696
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Abdominal pain (10000081)	Alter (Jahre)	0.124
	Geografische Region	0.357
	Gleason-Score bei Diagnose	0.610
	eGFR an Baseline	0.727
	Nutzung von Statinen	0.556
	Leberfunktionsstörung	0.998
PT: Abdominal pain upper (10000087)	Alter (Jahre)	0.923
	Geografische Region	0.885
	Gleason-Score bei Diagnose	0.206
	eGFR an Baseline	0.400
	Nutzung von Statinen	0.668
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Accident (10000369)	Alter (Jahre)	0.838
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.901
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Acute kidney injury (10069339)	Alter (Jahre)	0.968
	Geografische Region	0.911
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.551
	Nutzung von Statinen	0.038*
	Leberfunktionsstörung	1.000





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Adrenal adenoma (10001323)	Alter (Jahre)	0.619
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.645
	eGFR an Baseline	0.908
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	0.872
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	Alter (Jahre)	0.849
	Geografische Region	0.841
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	0.906
	Nutzung von Statinen	0.415
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Anaemia (10002034)	Alter (Jahre)	0.499
	Geografische Region	0.146
	Gleason-Score bei Diagnose	0.218
	eGFR an Baseline	0.689
	Nutzung von Statinen	0.861
	Leberfunktionsstörung	0.495
PT: Angina pectoris (10002383)	Alter (Jahre)	0.940
	Geografische Region	0.999
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.986
	Nutzung von Statinen	0.528
	Leberfunktionsstörung	0.567
PT: Anxiety (10002855)	Alter (Jahre)	0.906
	Geografische Region	0.961
	Gleason-Score bei Diagnose	0.654
	eGFR an Baseline	0.849
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Aortic arteriosclerosis (10065558)	Alter (Jahre)	0.917
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.182
	eGFR an Baseline	0.793
	Nutzung von Statinen	0.193
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Arrhythmia (10003119)	Alter (Jahre)	0.947
	Geografische Region	0.958
	Gleason-Score bei Diagnose	0.988
	eGFR an Baseline	0.792
	Nutzung von Statinen	0.497
	Leberfunktionsstörung	0.510
PT: Arthralgia (10003239)	Alter (Jahre)	0.522
	Geografische Region	0.074
	Gleason-Score bei Diagnose	0.285
	eGFR an Baseline	0.112
	Nutzung von Statinen	0.476
	Leberfunktionsstörung	0.440
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	Alter (Jahre)	0.964
	Geografische Region	0.965
	Gleason-Score bei Diagnose	0.015*
	eGFR an Baseline	0.840
	Nutzung von Statinen	0.443
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Asthenia (10003549)	Alter (Jahre)	0.979
	Geografische Region	0.988
	Gleason-Score bei Diagnose	0.516
	eGFR an Baseline	0.498
	Nutzung von Statinen	0.903
	Leberfunktionsstörung	0.995



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Atrial fibrillation (10003658)	Alter (Jahre)	0.811
	Geografische Region	0.892
	Gleason-Score bei Diagnose	0.565
	eGFR an Baseline	0.346
	Nutzung von Statinen	0.914
	Leberfunktionsstörung	0.761
PT: Back pain (10003988)	Alter (Jahre)	0.016*
	Geografische Region	0.767
	Gleason-Score bei Diagnose	0.907
	eGFR an Baseline	0.397
	Nutzung von Statinen	0.875
	Leberfunktionsstörung	0.519
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	0.980
	Nutzung von Statinen	0.855
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Blood creatinine increased (10005483)	Alter (Jahre)	0.781
	Geografische Region	0.842
	Gleason-Score bei Diagnose	0.203
	eGFR an Baseline	0.581
	Nutzung von Statinen	0.586
	Leberfunktionsstörung	0.654
PT: Bone pain (10006002)	Alter (Jahre)	0.878
	Geografische Region	0.489
	Gleason-Score bei Diagnose	0.656
	eGFR an Baseline	0.892
	Nutzung von Statinen	0.164
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Bradycardia (10006093)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.875
	eGFR an Baseline	0.698
	Nutzung von Statinen	0.522
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Bronchitis (10006451)	Alter (Jahre)	0.993
	Geografische Region	0.848
	Gleason-Score bei Diagnose	0.326
	eGFR an Baseline	0.985
	Nutzung von Statinen	0.941
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cardiac failure (10007554)	Alter (Jahre)	0.969
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.073
	eGFR an Baseline	0.270
	Nutzung von Statinen	0.577
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cataract (10007739)	Alter (Jahre)	0.814
	Geografische Region	0.690
	Gleason-Score bei Diagnose	0.123
	eGFR an Baseline	0.769
	Nutzung von Statinen	0.257
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chest pain (10008479)	Alter (Jahre)	0.950
	Geografische Region	0.663
	Gleason-Score bei Diagnose	0.864
	eGFR an Baseline	0.858
	Nutzung von Statinen	0.629
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Chills (10008531)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.703
	eGFR an Baseline	0.671
	Nutzung von Statinen	0.184
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cholelithiasis (10008629)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chronic kidney disease (10064848)	Alter (Jahre)	0.598
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.998
	eGFR an Baseline	0.864
	Nutzung von Statinen	0.930
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.882
	Gleason-Score bei Diagnose	0.908
	eGFR an Baseline	0.737
	Nutzung von Statinen	0.990
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Constipation (10010774)	Alter (Jahre)	0.843
	Geografische Region	0.384
	Gleason-Score bei Diagnose	0.541
	eGFR an Baseline	0.202
	Nutzung von Statinen	0.905
	Leberfunktionsstörung	0.808



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Contusion (10050584)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	0.962
	Gleason-Score bei Diagnose	0.945
	eGFR an Baseline	0.695
	Nutzung von Statinen	0.821
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Coronary artery disease (10011078)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cough (10011224)	Alter (Jahre)	0.717
	Geografische Region	0.710
	Gleason-Score bei Diagnose	0.995
	eGFR an Baseline	0.920
	Nutzung von Statinen	0.151
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cystitis (10011781)	Alter (Jahre)	0.671
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.934
	eGFR an Baseline	0.981
	Nutzung von Statinen	0.402
	Leberfunktionsstörung	0.943
PT: Decreased appetite (10061428)	Alter (Jahre)	0.989
	Geografische Region	0.198
	Gleason-Score bei Diagnose	0.757
	eGFR an Baseline	0.422
	Nutzung von Statinen	0.113
	Leberfunktionsstörung	0.946



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Depression (10012378)	Alter (Jahre)	0.818
	Geografische Region	0.838
	Gleason-Score bei Diagnose	0.625
	eGFR an Baseline	0.718
	Nutzung von Statinen	0.545
	Leberfunktionsstörung	0.952
PT: Diabetes mellitus (10012601)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.741
	Gleason-Score bei Diagnose	0.988
	eGFR an Baseline	0.883
	Nutzung von Statinen	0.253
	Leberfunktionsstörung	0.908
PT: Diarrhoea (10012735)	Alter (Jahre)	0.824
	Geografische Region	0.142
	Gleason-Score bei Diagnose	0.229
	eGFR an Baseline	0.488
	Nutzung von Statinen	0.664
	Leberfunktionsstörung	0.448
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	Alter (Jahre)	0.858
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.338
	eGFR an Baseline	0.999
	Nutzung von Statinen	0.130
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dizziness (10013573)	Alter (Jahre)	0.978
	Geografische Region	0.855
	Gleason-Score bei Diagnose	0.631
	eGFR an Baseline	0.833
	Nutzung von Statinen	0.492
	Leberfunktionsstörung	0.901



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Dry mouth (10013781)	Alter (Jahre)	0.583
	Geografische Region	0.843
	Gleason-Score bei Diagnose	0.279
	eGFR an Baseline	0.908
	Nutzung von Statinen	0.968
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dry skin (10013786)	Alter (Jahre)	0.865
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.994
	eGFR an Baseline	0.756
	Nutzung von Statinen	0.993
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dyspepsia (10013946)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	0.994
	Gleason-Score bei Diagnose	0.141
	eGFR an Baseline	0.695
	Nutzung von Statinen	0.504
	Leberfunktionsstörung	0.819
PT: Dyspnoea (10013968)	Alter (Jahre)	0.811
	Geografische Region	0.897
	Gleason-Score bei Diagnose	0.549
	eGFR an Baseline	0.080
	Nutzung von Statinen	0.012*
	Leberfunktionsstörung	0.463
PT: Dysuria (10013990)	Alter (Jahre)	0.215
	Geografische Region	0.812
	Gleason-Score bei Diagnose	0.069
	eGFR an Baseline	0.231
	Nutzung von Statinen	0.891
	Leberfunktionsstörung	0.984





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Emphysema (10014561)	Alter (Jahre)	0.724
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.392
	eGFR an Baseline	0.796
	Nutzung von Statinen	0.383
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Fall (10016173)	Alter (Jahre)	0.478
	Geografische Region	0.288
	Gleason-Score bei Diagnose	0.645
	eGFR an Baseline	0.644
	Nutzung von Statinen	0.141
	Leberfunktionsstörung	0.921
PT: Fatigue (10016256)	Alter (Jahre)	0.864
	Geografische Region	0.695
	Gleason-Score bei Diagnose	0.080
	eGFR an Baseline	0.309
	Nutzung von Statinen	0.814
	Leberfunktionsstörung	0.142
PT: Gastrooesophageal reflux disease (10017885)	Alter (Jahre)	0.910
	Geografische Region	0.700
	Gleason-Score bei Diagnose	0.409
	eGFR an Baseline	0.564
	Nutzung von Statinen	0.431
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Groin pain (10018735)	Alter (Jahre)	0.967
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.452
	eGFR an Baseline	0.654
	Nutzung von Statinen	0.561
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Gynaecomastia (10018800)	Alter (Jahre)	0.495
	Geografische Region	0.999
	Gleason-Score bei Diagnose	0.244
	eGFR an Baseline	0.313
	Nutzung von Statinen	0.121
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Haematuria (10018867)	Alter (Jahre)	0.132
	Geografische Region	0.384
	Gleason-Score bei Diagnose	0.114
	eGFR an Baseline	0.295
	Nutzung von Statinen	0.191
	Leberfunktionsstörung	0.756
PT: Headache (10019211)	Alter (Jahre)	0.217
	Geografische Region	0.876
	Gleason-Score bei Diagnose	0.160
	eGFR an Baseline	0.048*
	Nutzung von Statinen	0.127
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Hepatic cyst (10019646)	Alter (Jahre)	0.464
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.898
	eGFR an Baseline	0.519
	Nutzung von Statinen	0.511
	Leberfunktionsstörung	0.862
PT: Hot flush (10060800)	Alter (Jahre)	0.191
	Geografische Region	0.995
	Gleason-Score bei Diagnose	0.082
	eGFR an Baseline	0.841
	Nutzung von Statinen	0.815
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Hydronephrosis (10020524)	Alter (Jahre)	0.927
	Geografische Region	0.976
	Gleason-Score bei Diagnose	0.659
	eGFR an Baseline	0.091
	Nutzung von Statinen	0.004*
	Leberfunktionsstörung	0.916
PT: Hyperglycaemia (10020635)	Alter (Jahre)	0.500
	Geografische Region	0.998
	Gleason-Score bei Diagnose	0.993
	eGFR an Baseline	0.944
	Nutzung von Statinen	0.989
	Leberfunktionsstörung	0.963
PT: Hyperkalaemia (10020646)	Alter (Jahre)	0.068
	Geografische Region	0.326
	Gleason-Score bei Diagnose	0.269
	eGFR an Baseline	0.240
	Nutzung von Statinen	0.574
	Leberfunktionsstörung	0.997
PT: Hypertension (10020772)	Alter (Jahre)	0.623
	Geografische Region	0.503
	Gleason-Score bei Diagnose	0.904
	eGFR an Baseline	0.105
	Nutzung von Statinen	0.387
	Leberfunktionsstörung	0.809
PT: Hypokalaemia (10021015)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.686
	Gleason-Score bei Diagnose	0.606
	eGFR an Baseline	0.993
	Nutzung von Statinen	0.260
	Leberfunktionsstörung	0.698



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Hypotension (10021097)	Alter (Jahre)	0.987
	Geografische Region	0.978
	Gleason-Score bei Diagnose	0.350
	eGFR an Baseline	0.731
	Nutzung von Statinen	0.257
	Leberfunktionsstörung	0.317
PT: Influenza (10022000)	Alter (Jahre)	0.755
	Geografische Region	0.731
	Gleason-Score bei Diagnose	0.657
	eGFR an Baseline	0.202
	Nutzung von Statinen	0.778
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Influenza like illness (10022004)	Alter (Jahre)	0.777
	Geografische Region	0.942
	Gleason-Score bei Diagnose	0.040*
	eGFR an Baseline	0.896
	Nutzung von Statinen	0.671
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Inguinal hernia (10022016)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.456
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Insomnia (10022437)	Alter (Jahre)	0.944
	Geografische Region	0.574
	Gleason-Score bei Diagnose	0.741
	eGFR an Baseline	0.517
	Nutzung von Statinen	0.624
	Leberfunktionsstörung	0.999



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Limb injury (10061225)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.993
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)		(a)
PT: Lymphopenia (10025327)	Alter (Jahre)	0.997
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.317
	eGFR an Baseline	0.691
	Nutzung von Statinen	0.660
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Micturition urgency (10027566)	Alter (Jahre)	0.979
	Geografische Region	0.996
	Gleason-Score bei Diagnose	0.210
	eGFR an Baseline	0.992
	Nutzung von Statinen	0.821
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Muscle spasms (10028334)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.754
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.829
	Nutzung von Statinen	0.180
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Muscular weakness (10028372)	Alter (Jahre)	0.996
	Geografische Region	0.718
	Gleason-Score bei Diagnose	0.743
	eGFR an Baseline	0.993
	Nutzung von Statinen	0.567
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	Alter (Jahre)	0.904
	Geografische Region	0.546
	Gleason-Score bei Diagnose	0.624
	eGFR an Baseline	0.856
	Nutzung von Statinen	0.810
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	Alter (Jahre)	0.253
	Geografische Region	0.635
	Gleason-Score bei Diagnose	0.497
	eGFR an Baseline	0.939
	Nutzung von Statinen	0.429
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Myalgia (10028411)	Alter (Jahre)	0.838
	Geografische Region	0.581
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.372
	Nutzung von Statinen	0.474
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Nasopharyngitis (10028810)	Alter (Jahre)	0.481
	Geografische Region	0.308
	Gleason-Score bei Diagnose	0.813
	eGFR an Baseline	0.028*
	Nutzung von Statinen	0.573
	Leberfunktionsstörung	0.186
PT: Nausea (10028813)	Alter (Jahre)	0.158
	Geografische Region	0.261
	Gleason-Score bei Diagnose	0.828
	eGFR an Baseline	0.662
	Nutzung von Statinen	0.223
	Leberfunktionsstörung	0.631



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Neck pain (10028836)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.879
	Gleason-Score bei Diagnose	0.651
	eGFR an Baseline	0.238
	Nutzung von Statinen	0.955
	Leberfunktionsstörung	0.878
PT: Nephrolithiasis (10029148)	Alter (Jahre)	0.996
	Geografische Region	0.288
	Gleason-Score bei Diagnose	0.884
	eGFR an Baseline	0.395
	Nutzung von Statinen	0.976
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Neutropenia (10029354)	Alter (Jahre)	0.553
	Geografische Region	0.642
	Gleason-Score bei Diagnose	0.599
	eGFR an Baseline	0.458
	Nutzung von Statinen	0.116
	Leberfunktionsstörung	0.672
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	Alter (Jahre)	0.966
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.980
	Nutzung von Statinen	0.195
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Nocturia (10029446)	Alter (Jahre)	0.836
	Geografische Region	0.634
	Gleason-Score bei Diagnose	0.781
	eGFR an Baseline	0.287
	Nutzung von Statinen	0.116
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Oedema peripheral (10030124)	Alter (Jahre)	0.169
	Geografische Region	0.557
	Gleason-Score bei Diagnose	0.690
	eGFR an Baseline	0.549
	Nutzung von Statinen	0.031*
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Osteoarthritis (10031161)	Alter (Jahre)	0.966
	Geografische Region	0.257
	Gleason-Score bei Diagnose	0.614
	eGFR an Baseline	0.883
	Nutzung von Statinen	0.082
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pain in extremity (10033425)	Alter (Jahre)	0.712
	Geografische Region	0.091
	Gleason-Score bei Diagnose	0.632
	eGFR an Baseline	0.526
	Nutzung von Statinen	0.469
	Leberfunktionsstörung	0.753
PT: Pancreatic steatosis (10072787)	Alter (Jahre)	0.941
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.830
	eGFR an Baseline	0.764
	Nutzung von Statinen	0.255
	Leberfunktionsstörung	0.622
PT: Pelvic pain (10034263)	Alter (Jahre)	0.572
	Geografische Region	0.994
	Gleason-Score bei Diagnose	0.798
	eGFR an Baseline	0.810
	Nutzung von Statinen	0.578
	Leberfunktionsstörung	0.621





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Peripheral arterial occlusive disease (10062585)	Alter (Jahre)	0.672
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.197
	eGFR an Baseline	0.927
	Nutzung von Statinen	0.071
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Peripheral swelling (10048959)	Alter (Jahre)	0.437
	Geografische Region	0.994
	Gleason-Score bei Diagnose	0.576
	eGFR an Baseline	0.165
	Nutzung von Statinen	0.792
	Leberfunktionsstörung	0.389
PT: Platelet count decreased (10035528)	Alter (Jahre)	0.933
	Geografische Region	0.705
	Gleason-Score bei Diagnose	0.910
	eGFR an Baseline	0.365
	Nutzung von Statinen	0.322
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pneumonia (10035664)	Alter (Jahre)	0.589
	Geografische Region	0.920
	Gleason-Score bei Diagnose	0.879
	eGFR an Baseline	0.839
	Nutzung von Statinen	0.629
	Leberfunktionsstörung	0.611
PT: Pollakiuria (10036018)	Alter (Jahre)	0.728
	Geografische Region	0.918
	Gleason-Score bei Diagnose	0.352
	eGFR an Baseline	0.683
	Nutzung von Statinen	0.422
	Leberfunktionsstörung	0.930



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Proteinuria (10037032)	Alter (Jahre)	0.924
	Geografische Region	0.996
	Gleason-Score bei Diagnose	0.674
	eGFR an Baseline	0.497
	Nutzung von Statinen	0.909
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pruritus (10037087)	Alter (Jahre)	0.886
	Geografische Region	0.411
	Gleason-Score bei Diagnose	0.174
	eGFR an Baseline	0.683
	Nutzung von Statinen	0.614
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pulmonary calcification (10051200)	Alter (Jahre)	0.892
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.977
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pulmonary mass (10056342)	Alter (Jahre)	0.714
	Geografische Region	0.930
	Gleason-Score bei Diagnose	0.646
	eGFR an Baseline	0.325
	Nutzung von Statinen	0.317
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pyrexia (10037660)	Alter (Jahre)	0.586
	Geografische Region	0.957
	Gleason-Score bei Diagnose	0.495
	eGFR an Baseline	0.887
	Nutzung von Statinen	0.480
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Rash (10037844)	Alter (Jahre)	0.987
	Geografische Region	0.988
	Gleason-Score bei Diagnose	0.986
	eGFR an Baseline	0.374
	Nutzung von Statinen	0.102
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Renal colic (10038419)		(a)
PT: Renal cyst (10038423)	Alter (Jahre)	0.879
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.911
	eGFR an Baseline	0.917
	Nutzung von Statinen	0.919
	Leberfunktionsstörung	0.069
PT: Renal failure (10038435)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.355
	eGFR an Baseline	0.130
	Nutzung von Statinen	0.353
	Leberfunktionsstörung	0.777
PT: Rib fracture (10039117)	Alter (Jahre)	0.973
	Geografische Region	0.789
	Gleason-Score bei Diagnose	0.757
	eGFR an Baseline	0.992
	Nutzung von Statinen	0.216
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Sciatica (10039674)	Alter (Jahre)	0.221
	Geografische Region	0.884
	Gleason-Score bei Diagnose	0.457
	eGFR an Baseline	0.914
	Nutzung von Statinen	0.383
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Toothache (10044055)	Alter (Jahre)	0.940
	Geografische Region	0.405
	Gleason-Score bei Diagnose	0.636
	eGFR an Baseline	0.757
	Nutzung von Statinen	0.120
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	Alter (Jahre)	0.892
	Geografische Region	0.102
	Gleason-Score bei Diagnose	0.677
	eGFR an Baseline	0.734
	Nutzung von Statinen	0.911
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Urinary incontinence (10046543)	Alter (Jahre)	0.581
	Geografische Region	0.564
	Gleason-Score bei Diagnose	0.146
	eGFR an Baseline	0.947
	Nutzung von Statinen	0.330
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Urinary retention (10046555)	Alter (Jahre)	0.751
	Geografische Region	0.323
	Gleason-Score bei Diagnose	0.254
	eGFR an Baseline	0.318
	Nutzung von Statinen	0.194
	Leberfunktionsstörung	0.928
PT: Urinary tract infection (10046571)	Alter (Jahre)	0.242
	Geografische Region	0.547
	Gleason-Score bei Diagnose	0.917
	eGFR an Baseline	0.010*
	Nutzung von Statinen	0.968
	Leberfunktionsstörung	0.866



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	Alter (Jahre)	0.432
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.792
	eGFR an Baseline	0.629
	Nutzung von Statinen	0.644
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Urticaria (10046735)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.886
	Gleason-Score bei Diagnose	1.000
	eGFR an Baseline	0.922
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Vertigo (10047340)	Alter (Jahre)	0.861
	Geografische Region	0.572
	Gleason-Score bei Diagnose	0.924
	eGFR an Baseline	0.719
	Nutzung von Statinen	0.726
	Leberfunktionsstörung	0.995
PT: Vomiting (10047700)	Alter (Jahre)	0.130
	Geografische Region	0.727
	Gleason-Score bei Diagnose	0.687
	eGFR an Baseline	0.959
	Nutzung von Statinen	0.717
	Leberfunktionsstörung	0.578
PT: Weight decreased (10047895)	Alter (Jahre)	0.594
	Geografische Region	0.613
	Gleason-Score bei Diagnose	0.270
	eGFR an Baseline	0.989
	Nutzung von Statinen	0.629
	Leberfunktionsstörung	0.662



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Weight increased (10047899)	Alter (Jahre)	0.244
	Geografische Region	0.466
	Gleason-Score bei Diagnose	0.778
	eGFR an Baseline	0.628
	Nutzung von Statinen	0.394
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: White blood cell count decreased (10047942)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.743
	Nutzung von Statinen	0.087
	Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	Alter (Jahre)	0.934
	Geografische Region	0.015*
	Gleason-Score bei Diagnose	0.357
	eGFR an Baseline	0.972
	Nutzung von Statinen	0.732
	Leberfunktionsstörung	0.546
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.555
	Geografische Region	0.501
	Gleason-Score bei Diagnose	0.159
	eGFR an Baseline	0.101
	Nutzung von Statinen	0.272
	Leberfunktionsstörung	0.706
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.552
	eGFR an Baseline	0.546
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	0.437
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	Alter (Jahre)	0.954
	Geografische Region	0.863
	Gleason-Score bei Diagnose	0.215
	eGFR an Baseline	0.814
	Nutzung von Statinen	0.355
	Leberfunktionsstörung	0.538
SOC: Endocrine disorders (10014698)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.425
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	0.791



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Eye disorders (10015919)	Alter (Jahre)	0.248
	Geografische Region	0.305
	Gleason-Score bei Diagnose	0.680
	eGFR an Baseline	0.566
	Nutzung von Statinen	0.807
	Leberfunktionsstörung	0.790
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	Alter (Jahre)	0.845
	Geografische Region	0.611
	Gleason-Score bei Diagnose	0.682
	eGFR an Baseline	0.381
	Nutzung von Statinen	0.837
	Leberfunktionsstörung	0.347
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	Alter (Jahre)	0.696
	Geografische Region	0.433
	Gleason-Score bei Diagnose	0.905
	eGFR an Baseline	0.202
	Nutzung von Statinen	0.434
	Leberfunktionsstörung	0.694
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	Alter (Jahre)	0.938
	Geografische Region	0.757
	Gleason-Score bei Diagnose	0.925
	eGFR an Baseline	0.966
	Nutzung von Statinen	0.605
	Leberfunktionsstörung	0.266
SOC: Immune system disorders (10021428)	Alter (Jahre)	0.429
	Geografische Region	0.756
	Gleason-Score bei Diagnose	0.375
	eGFR an Baseline	0.133
	Nutzung von Statinen	0.257
	Leberfunktionsstörung	1.000





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Infections and infestations (10021881)	Alter (Jahre)	0.299
	Geografische Region	0.647
	Gleason-Score bei Diagnose	0.940
	eGFR an Baseline	0.052
	Nutzung von Statinen	0.928
	Leberfunktionsstörung	0.387
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	Alter (Jahre)	0.310
	Geografische Region	0.720
	Gleason-Score bei Diagnose	0.290
	eGFR an Baseline	0.876
	Nutzung von Statinen	0.086
	Leberfunktionsstörung	0.998
SOC: Investigations (10022891)	Alter (Jahre)	0.934
	Geografische Region	0.878
	Gleason-Score bei Diagnose	0.476
	eGFR an Baseline	0.323
	Nutzung von Statinen	0.221
	Leberfunktionsstörung	0.999
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	Alter (Jahre)	0.030*
	Geografische Region	0.729
	Gleason-Score bei Diagnose	0.601
	eGFR an Baseline	0.464
	Nutzung von Statinen	0.287
	Leberfunktionsstörung	0.972
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	Alter (Jahre)	0.514
	Geografische Region	0.702
	Gleason-Score bei Diagnose	0.874
	eGFR an Baseline	0.169
	Nutzung von Statinen	0.574
	Leberfunktionsstörung	0.360



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	Alter (Jahre)	0.878
	Geografische Region	0.826
	Gleason-Score bei Diagnose	0.093
	eGFR an Baseline	0.494
	Nutzung von Statinen	0.686
	Leberfunktionsstörung	0.573
SOC: Nervous system disorders (10029205)	Alter (Jahre)	0.718
	Geografische Region	0.613
	Gleason-Score bei Diagnose	0.228
	eGFR an Baseline	0.092
	Nutzung von Statinen	0.346
	Leberfunktionsstörung	0.956
SOC: Product issues (10077536)	Alter (Jahre)	0.945
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.758
	Nutzung von Statinen	0.747
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	Alter (Jahre)	0.689
	Geografische Region	0.377
	Gleason-Score bei Diagnose	0.701
	eGFR an Baseline	0.075
	Nutzung von Statinen	0.854
	Leberfunktionsstörung	0.998
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.599
	Geografische Region	0.642
	Gleason-Score bei Diagnose	0.536
	eGFR an Baseline	0.686
	Nutzung von Statinen	0.162
	Leberfunktionsstörung	0.034*



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	Alter (Jahre)	0.465
	Geografische Region	0.773
	Gleason-Score bei Diagnose	0.109
	eGFR an Baseline	0.063
	Nutzung von Statinen	0.257
	Leberfunktionsstörung	0.674
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	Alter (Jahre)	0.431
	Geografische Region	0.170
	Gleason-Score bei Diagnose	0.162
	eGFR an Baseline	0.831
	Nutzung von Statinen	0.139
	Leberfunktionsstörung	0.818
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	Alter (Jahre)	0.676
	Geografische Region	0.944
	Gleason-Score bei Diagnose	0.288
	eGFR an Baseline	0.123
	Nutzung von Statinen	0.473
	Leberfunktionsstörung	0.215
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	Alter (Jahre)	0.991
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.965
	eGFR an Baseline	0.336
	Nutzung von Statinen	0.989
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Vascular disorders (10047065)	Alter (Jahre)	0.451
	Geografische Region	0.777
	Gleason-Score bei Diagnose	0.594
	eGFR an Baseline	0.110
	Nutzung von Statinen	0.853
	Leberfunktionsstörung	0.130

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Abdominal distension (10000060)	Alter (Jahre)	0.672
	Geografische Region	0.621
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.706
	Nutzung von Statinen	0.696
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Abdominal pain (10000081)	Alter (Jahre)	0.123
	Geografische Region	0.357
	Gleason-Score bei Diagnose	0.609
	eGFR an Baseline	0.726
	Nutzung von Statinen	0.556
	Leberfunktionsstörung	0.998
PT: Abdominal pain upper (10000087)	Alter (Jahre)	0.922
	Geografische Region	0.888
	Gleason-Score bei Diagnose	0.207
	eGFR an Baseline	0.402
	Nutzung von Statinen	0.668
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Accident (10000369)	Alter (Jahre)	0.838
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.901
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Acute kidney injury (10069339)	Alter (Jahre)	0.968
	Geografische Region	0.911
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.551
	Nutzung von Statinen	0.038*
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	Alter (Jahre)	0.849
	Geografische Region	0.841
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	0.906
	Nutzung von Statinen	0.415
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Anaemia (10002034)	Alter (Jahre)	0.786
	Geografische Region	0.351
	Gleason-Score bei Diagnose	0.136
	eGFR an Baseline	0.406
	Nutzung von Statinen	0.498
	Leberfunktionsstörung	0.450
PT: Angina pectoris (10002383)	Alter (Jahre)	0.941
	Geografische Region	0.999
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.986
	Nutzung von Statinen	0.530
	Leberfunktionsstörung	0.564
PT: Anxiety (10002855)	Alter (Jahre)	0.906
	Geografische Region	0.961
	Gleason-Score bei Diagnose	0.654
	eGFR an Baseline	0.849
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Arrhythmia (10003119)	Alter (Jahre)	0.947
	Geografische Region	0.958
	Gleason-Score bei Diagnose	0.988
	eGFR an Baseline	0.792
	Nutzung von Statinen	0.497
	Leberfunktionsstörung	0.510



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Arthralgia (10003239)	Alter (Jahre)	0.499
	Geografische Region	0.096
	Gleason-Score bei Diagnose	0.314
	eGFR an Baseline	0.142
	Nutzung von Statinen	0.373
	Leberfunktionsstörung	0.449
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	Alter (Jahre)	0.964
	Geografische Region	0.965
	Gleason-Score bei Diagnose	0.015*
	eGFR an Baseline	0.840
	Nutzung von Statinen	0.443
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Asthenia (10003549)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	0.986
	Gleason-Score bei Diagnose	0.380
	eGFR an Baseline	0.403
	Nutzung von Statinen	0.774
	Leberfunktionsstörung	0.995
PT: Atrial fibrillation (10003658)	Alter (Jahre)	0.737
	Geografische Region	0.954
	Gleason-Score bei Diagnose	0.156
	eGFR an Baseline	0.417
	Nutzung von Statinen	0.639
	Leberfunktionsstörung	0.670
PT: Back pain (10003988)	Alter (Jahre)	0.024*
	Geografische Region	0.868
	Gleason-Score bei Diagnose	0.529
	eGFR an Baseline	0.437
	Nutzung von Statinen	0.989
	Leberfunktionsstörung	0.659



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	0.980
	Nutzung von Statinen	0.855
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Blood creatinine increased (10005483)	Alter (Jahre)	0.584
	Geografische Region	0.901
	Gleason-Score bei Diagnose	0.269
	eGFR an Baseline	0.708
	Nutzung von Statinen	0.571
	Leberfunktionsstörung	0.653
PT: Bone pain (10006002)	Alter (Jahre)	0.962
	Geografische Region	0.365
	Gleason-Score bei Diagnose	0.980
	eGFR an Baseline	0.759
	Nutzung von Statinen	0.108
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Bradycardia (10006093)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.875
	eGFR an Baseline	0.698
	Nutzung von Statinen	0.522
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Bronchitis (10006451)	Alter (Jahre)	0.982
	Geografische Region	0.819
	Gleason-Score bei Diagnose	0.360
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.920
	Leberfunktionsstörung	1.000





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Cardiac failure (10007554)	Alter (Jahre)	0.969
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.073
	eGFR an Baseline	0.270
	Nutzung von Statinen	0.577
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cataract (10007739)	Alter (Jahre)	0.814
	Geografische Region	0.690
	Gleason-Score bei Diagnose	0.123
	eGFR an Baseline	0.769
	Nutzung von Statinen	0.257
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chest pain (10008479)	Alter (Jahre)	0.971
	Geografische Region	0.693
	Gleason-Score bei Diagnose	0.696
	eGFR an Baseline	0.804
	Nutzung von Statinen	0.523
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chills (10008531)	Alter (Jahre)	0.929
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.442
	eGFR an Baseline	0.698
	Nutzung von Statinen	0.444
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Chronic kidney disease (10064848)	Alter (Jahre)	0.965
	Geografische Region	0.968
	Gleason-Score bei Diagnose	0.912
	eGFR an Baseline	0.618
	Nutzung von Statinen	0.821
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.928
	Gleason-Score bei Diagnose	0.993
	eGFR an Baseline	0.760
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Constipation (10010774)	Alter (Jahre)	0.870
	Geografische Region	0.376
	Gleason-Score bei Diagnose	0.654
	eGFR an Baseline	0.270
	Nutzung von Statinen	0.822
	Leberfunktionsstörung	0.999
PT: Contusion (10050584)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	0.958
	Gleason-Score bei Diagnose	0.712
	eGFR an Baseline	0.880
	Nutzung von Statinen	0.468
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Coronary artery disease (10011078)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Cough (10011224)	Alter (Jahre)	0.902
	Geografische Region	0.778
	Gleason-Score bei Diagnose	0.700
	eGFR an Baseline	0.988
	Nutzung von Statinen	0.103
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Decreased appetite (10061428)	Alter (Jahre)	0.989
	Geografische Region	0.180
	Gleason-Score bei Diagnose	0.788
	eGFR an Baseline	0.335
	Nutzung von Statinen	0.129
	Leberfunktionsstörung	0.937
PT: Depression (10012378)	Alter (Jahre)	0.818
	Geografische Region	0.838
	Gleason-Score bei Diagnose	0.625
	eGFR an Baseline	0.718
	Nutzung von Statinen	0.545
	Leberfunktionsstörung	0.952
PT: Diarrhoea (10012735)	Alter (Jahre)	0.606
	Geografische Region	0.224
	Gleason-Score bei Diagnose	0.195
	eGFR an Baseline	0.409
	Nutzung von Statinen	0.781
	Leberfunktionsstörung	0.470
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	Alter (Jahre)	0.943
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.324
	eGFR an Baseline	0.985
	Nutzung von Statinen	0.042*
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dizziness (10013573)	Alter (Jahre)	0.931
	Geografische Region	0.907
	Gleason-Score bei Diagnose	0.862
	eGFR an Baseline	0.692
	Nutzung von Statinen	0.705
	Leberfunktionsstörung	0.863



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Dry mouth (10013781)	Alter (Jahre)	0.583
	Geografische Region	0.843
	Gleason-Score bei Diagnose	0.279
	eGFR an Baseline	0.908
	Nutzung von Statinen	0.968
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dry skin (10013786)	Alter (Jahre)	0.865
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.994
	eGFR an Baseline	0.756
	Nutzung von Statinen	0.993
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Dyspepsia (10013946)	Alter (Jahre)	0.980
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.119
	eGFR an Baseline	0.775
	Nutzung von Statinen	0.314
	Leberfunktionsstörung	0.933
PT: Dyspnoea (10013968)	Alter (Jahre)	0.637
	Geografische Region	0.809
	Gleason-Score bei Diagnose	0.429
	eGFR an Baseline	0.115
	Nutzung von Statinen	0.027*
	Leberfunktionsstörung	0.408
PT: Dysuria (10013990)	Alter (Jahre)	0.288
	Geografische Region	0.856
	Gleason-Score bei Diagnose	0.091
	eGFR an Baseline	0.241
	Nutzung von Statinen	0.752
	Leberfunktionsstörung	0.994



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Emphysema (10014561)	Alter (Jahre)	0.989
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.328
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Fall (10016173)	Alter (Jahre)	0.647
	Geografische Region	0.352
	Gleason-Score bei Diagnose	0.920
	eGFR an Baseline	0.562
	Nutzung von Statinen	0.241
	Leberfunktionsstörung	0.800
PT: Fatigue (10016256)	Alter (Jahre)	0.871
	Geografische Region	0.583
	Gleason-Score bei Diagnose	0.085
	eGFR an Baseline	0.235
	Nutzung von Statinen	0.937
	Leberfunktionsstörung	0.136
PT: Gastrooesophageal reflux disease (10017885)	Alter (Jahre)	0.910
	Geografische Region	0.700
	Gleason-Score bei Diagnose	0.409
	eGFR an Baseline	0.564
	Nutzung von Statinen	0.431
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Groin pain (10018735)	Alter (Jahre)	0.967
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.452
	eGFR an Baseline	0.654
	Nutzung von Statinen	0.561
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Gynaecomastia (10018800)	Alter (Jahre)	0.999
	Geografische Region	0.998
	Gleason-Score bei Diagnose	0.284
	eGFR an Baseline	0.360
	Nutzung von Statinen	0.077
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Haematuria (10018867)	Alter (Jahre)	0.074
	Geografische Region	0.412
	Gleason-Score bei Diagnose	0.145
	eGFR an Baseline	0.270
	Nutzung von Statinen	0.213
	Leberfunktionsstörung	0.714
PT: Headache (10019211)	Alter (Jahre)	0.115
	Geografische Region	0.933
	Gleason-Score bei Diagnose	0.203
	eGFR an Baseline	0.047*
	Nutzung von Statinen	0.121
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Hot flush (10060800)	Alter (Jahre)	0.215
	Geografische Region	0.992
	Gleason-Score bei Diagnose	0.104
	eGFR an Baseline	0.823
	Nutzung von Statinen	0.859
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Hydronephrosis (10020524)	Alter (Jahre)	0.879
	Geografische Region	0.989
	Gleason-Score bei Diagnose	0.752
	eGFR an Baseline	0.129
	Nutzung von Statinen	0.007*
	Leberfunktionsstörung	0.954



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Hyperglycaemia (10020635)	Alter (Jahre)	0.500
	Geografische Region	0.998
	Gleason-Score bei Diagnose	0.993
	eGFR an Baseline	0.944
	Nutzung von Statinen	0.989
	Leberfunktionsstörung	0.963
PT: Hyperkalaemia (10020646)	Alter (Jahre)	0.071
	Geografische Region	0.781
	Gleason-Score bei Diagnose	0.719
	eGFR an Baseline	0.368
	Nutzung von Statinen	0.539
	Leberfunktionsstörung	0.744
PT: Hypertension (10020772)	Alter (Jahre)	0.476
	Geografische Region	0.504
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.146
	Nutzung von Statinen	0.309
	Leberfunktionsstörung	0.854
PT: Hypokalaemia (10021015)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.687
	Gleason-Score bei Diagnose	0.606
	eGFR an Baseline	0.993
	Nutzung von Statinen	0.258
	Leberfunktionsstörung	0.697
PT: Hypotension (10021097)	Alter (Jahre)	0.990
	Geografische Region	0.983
	Gleason-Score bei Diagnose	0.232
	eGFR an Baseline	0.809
	Nutzung von Statinen	0.326
	Leberfunktionsstörung	0.357



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Influenza (10022000)	Alter (Jahre)	0.874
	Geografische Region	0.531
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.218
	Nutzung von Statinen	0.974
	Leberfunktionsstörung	0.998
PT: Influenza like illness (10022004)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.960
	Gleason-Score bei Diagnose	0.022*
	eGFR an Baseline	0.959
	Nutzung von Statinen	0.612
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Inguinal hernia (10022016)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.401
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Insomnia (10022437)	Alter (Jahre)	0.918
	Geografische Region	0.539
	Gleason-Score bei Diagnose	0.777
	eGFR an Baseline	0.473
	Nutzung von Statinen	0.684
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Limb injury (10061225)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.993
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Lymphocyte count decreased (10025256)		(a)





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Lymphopenia (10025327)	Alter (Jahre)	0.997
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.317
	eGFR an Baseline	0.691
	Nutzung von Statinen	0.660
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Micturition urgency (10027566)	Alter (Jahre)	0.979
	Geografische Region	0.996
	Gleason-Score bei Diagnose	0.210
	eGFR an Baseline	0.992
	Nutzung von Statinen	0.821
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Muscle spasms (10028334)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.754
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.829
	Nutzung von Statinen	0.180
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Muscular weakness (10028372)	Alter (Jahre)	0.996
	Geografische Region	0.718
	Gleason-Score bei Diagnose	0.743
	eGFR an Baseline	0.993
	Nutzung von Statinen	0.567
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	Alter (Jahre)	0.965
	Geografische Region	0.281
	Gleason-Score bei Diagnose	0.668
	eGFR an Baseline	0.712
	Nutzung von Statinen	0.658
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	Alter (Jahre)	0.146
	Geografische Region	0.667
	Gleason-Score bei Diagnose	0.301
	eGFR an Baseline	0.966
	Nutzung von Statinen	0.743
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Myalgia (10028411)	Alter (Jahre)	0.916
	Geografische Region	0.564
	Gleason-Score bei Diagnose	0.855
	eGFR an Baseline	0.555
	Nutzung von Statinen	0.351
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Nasopharyngitis (10028810)	Alter (Jahre)	0.373
	Geografische Region	0.234
	Gleason-Score bei Diagnose	0.537
	eGFR an Baseline	0.021*
	Nutzung von Statinen	0.452
	Leberfunktionsstörung	0.183
PT: Nausea (10028813)	Alter (Jahre)	0.158
	Geografische Region	0.261
	Gleason-Score bei Diagnose	0.828
	eGFR an Baseline	0.662
	Nutzung von Statinen	0.223
	Leberfunktionsstörung	0.631
PT: Neck pain (10028836)	Alter (Jahre)	0.997
	Geografische Region	0.879
	Gleason-Score bei Diagnose	0.974
	eGFR an Baseline	0.372
	Nutzung von Statinen	0.651
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Nephrolithiasis (10029148)	Alter (Jahre)	0.958
	Geografische Region	0.433
	Gleason-Score bei Diagnose	0.458
	eGFR an Baseline	0.368
	Nutzung von Statinen	0.937
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Neutropenia (10029354)	Alter (Jahre)	0.503
	Geografische Region	0.416
	Gleason-Score bei Diagnose	0.807
	eGFR an Baseline	0.829
	Nutzung von Statinen	0.205
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	Alter (Jahre)	0.966
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.980
	Nutzung von Statinen	0.195
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Nocturia (10029446)	Alter (Jahre)	0.836
	Geografische Region	0.634
	Gleason-Score bei Diagnose	0.781
	eGFR an Baseline	0.287
	Nutzung von Statinen	0.116
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Oedema peripheral (10030124)	Alter (Jahre)	0.232
	Geografische Region	0.540
	Gleason-Score bei Diagnose	0.628
	eGFR an Baseline	0.713
	Nutzung von Statinen	0.038*
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Osteoarthritis (10031161)	Alter (Jahre)	0.966
	Geografische Region	0.287
	Gleason-Score bei Diagnose	0.289
	eGFR an Baseline	0.964
	Nutzung von Statinen	0.038*
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pain in extremity (10033425)	Alter (Jahre)	0.643
	Geografische Region	0.110
	Gleason-Score bei Diagnose	0.524
	eGFR an Baseline	0.480
	Nutzung von Statinen	0.332
	Leberfunktionsstörung	0.922
PT: Pelvic pain (10034263)	Alter (Jahre)	0.729
	Geografische Region	0.995
	Gleason-Score bei Diagnose	0.983
	eGFR an Baseline	0.457
	Nutzung von Statinen	0.623
	Leberfunktionsstörung	0.651
PT: Peripheral swelling (10048959)	Alter (Jahre)	0.680
	Geografische Region	0.997
	Gleason-Score bei Diagnose	0.442
	eGFR an Baseline	0.334
	Nutzung von Statinen	0.691
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pneumonia (10035664)	Alter (Jahre)	0.774
	Geografische Region	0.968
	Gleason-Score bei Diagnose	0.974
	eGFR an Baseline	0.617
	Nutzung von Statinen	0.809
	Leberfunktionsstörung	0.979



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Pollakiuria (10036018)	Alter (Jahre)	0.620
	Geografische Region	0.928
	Gleason-Score bei Diagnose	0.312
	eGFR an Baseline	0.513
	Nutzung von Statinen	0.493
	Leberfunktionsstörung	0.942
PT: Proteinuria (10037032)	Alter (Jahre)	0.924
	Geografische Region	0.996
	Gleason-Score bei Diagnose	0.674
	eGFR an Baseline	0.497
	Nutzung von Statinen	0.909
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pruritus (10037087)	Alter (Jahre)	0.886
	Geografische Region	0.411
	Gleason-Score bei Diagnose	0.174
	eGFR an Baseline	0.683
	Nutzung von Statinen	0.614
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Pyrexia (10037660)	Alter (Jahre)	0.585
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.425
	eGFR an Baseline	0.927
	Nutzung von Statinen	0.250
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Rash (10037844)	Alter (Jahre)	0.991
	Geografische Region	0.992
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.426
	Nutzung von Statinen	0.118
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Renal colic (10038419)		(a)



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Renal failure (10038435)	Alter (Jahre)	0.994
	Geografische Region	0.999
	Gleason-Score bei Diagnose	0.299
	eGFR an Baseline	0.607
	Nutzung von Statinen	0.417
	Leberfunktionsstörung	0.810
PT: Rib fracture (10039117)	Alter (Jahre)	0.920
	Geografische Region	0.584
	Gleason-Score bei Diagnose	0.863
	eGFR an Baseline	0.990
	Nutzung von Statinen	0.068
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Sciatica (10039674)	Alter (Jahre)	0.221
	Geografische Region	0.884
	Gleason-Score bei Diagnose	0.457
	eGFR an Baseline	0.914
	Nutzung von Statinen	0.383
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Toothache (10044055)	Alter (Jahre)	0.840
	Geografische Region	0.433
	Gleason-Score bei Diagnose	0.556
	eGFR an Baseline	0.784
	Nutzung von Statinen	0.176
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	Alter (Jahre)	0.942
	Geografische Region	0.154
	Gleason-Score bei Diagnose	0.224
	eGFR an Baseline	0.638
	Nutzung von Statinen	0.689
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Urinary incontinence (10046543)	Alter (Jahre)	0.580
	Geografische Region	0.560
	Gleason-Score bei Diagnose	0.145
	eGFR an Baseline	0.971
	Nutzung von Statinen	0.504
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Urinary retention (10046555)	Alter (Jahre)	0.695
	Geografische Region	0.367
	Gleason-Score bei Diagnose	0.172
	eGFR an Baseline	0.355
	Nutzung von Statinen	0.149
	Leberfunktionsstörung	0.919
PT: Urinary tract infection (10046571)	Alter (Jahre)	0.330
	Geografische Region	0.634
	Gleason-Score bei Diagnose	0.764
	eGFR an Baseline	0.013*
	Nutzung von Statinen	0.774
	Leberfunktionsstörung	0.809
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	Alter (Jahre)	0.432
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.791
	eGFR an Baseline	0.628
	Nutzung von Statinen	0.641
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Urticaria (10046735)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.890
	Gleason-Score bei Diagnose	1.000
	eGFR an Baseline	0.966
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Vertigo (10047340)	Alter (Jahre)	0.921
	Geografische Region	0.780
	Gleason-Score bei Diagnose	0.854
	eGFR an Baseline	0.809
	Nutzung von Statinen	0.970
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Vomiting (10047700)	Alter (Jahre)	0.145
	Geografische Region	0.873
	Gleason-Score bei Diagnose	0.577
	eGFR an Baseline	0.884
	Nutzung von Statinen	0.525
	Leberfunktionsstörung	0.631
PT: Weight decreased (10047895)	Alter (Jahre)	0.678
	Geografische Region	0.497
	Gleason-Score bei Diagnose	0.500
	eGFR an Baseline	0.949
	Nutzung von Statinen	0.856
	Leberfunktionsstörung	0.730
PT: Weight increased (10047899)	Alter (Jahre)	0.189
	Geografische Region	0.678
	Gleason-Score bei Diagnose	0.860
	eGFR an Baseline	0.686
	Nutzung von Statinen	0.456
	Leberfunktionsstörung	1.000





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: White blood cell count decreased (10047942)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	0.743
	Nutzung von Statinen	0.087
	Leberfunktionsstörung	1.000

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und  
Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	Alter (Jahre)	0.999
	Geografische Region	0.027*
	Gleason-Score bei Diagnose	0.292
	eGFR an Baseline	0.733
	Nutzung von Statinen	0.351
	Leberfunktionsstörung	0.601
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.511
	Geografische Region	0.442
	Gleason-Score bei Diagnose	0.145
	eGFR an Baseline	0.058
	Nutzung von Statinen	0.176
	Leberfunktionsstörung	0.447
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.714
	eGFR an Baseline	0.512
	Nutzung von Statinen	0.992
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	Alter (Jahre)	0.980
	Geografische Region	0.969
	Gleason-Score bei Diagnose	0.190
	eGFR an Baseline	0.720
	Nutzung von Statinen	0.459
	Leberfunktionsstörung	0.568
SOC: Endocrine disorders (10014698)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Eye disorders (10015919)	Alter (Jahre)	0.314
	Geografische Region	0.390
	Gleason-Score bei Diagnose	0.703
	eGFR an Baseline	0.641
	Nutzung von Statinen	0.669
	Leberfunktionsstörung	0.690
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	Alter (Jahre)	0.630
	Geografische Region	0.515
	Gleason-Score bei Diagnose	0.766
	eGFR an Baseline	0.418
	Nutzung von Statinen	0.743
	Leberfunktionsstörung	0.101
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	Alter (Jahre)	0.895
	Geografische Region	0.392
	Gleason-Score bei Diagnose	0.604
	eGFR an Baseline	0.318
	Nutzung von Statinen	0.518
	Leberfunktionsstörung	0.546
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	Alter (Jahre)	0.987
	Geografische Region	0.793
	Gleason-Score bei Diagnose	0.727
	eGFR an Baseline	0.335
	Nutzung von Statinen	0.406
	Leberfunktionsstörung	0.046*
SOC: Immune system disorders (10021428)	Alter (Jahre)	0.535
	Geografische Region	0.832
	Gleason-Score bei Diagnose	0.547
	eGFR an Baseline	0.043*
	Nutzung von Statinen	0.145
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Infections and infestations (10021881)	Alter (Jahre)	0.444
	Geografische Region	0.647
	Gleason-Score bei Diagnose	0.524
	eGFR an Baseline	0.029*
	Nutzung von Statinen	0.986
	Leberfunktionsstörung	0.688
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	Alter (Jahre)	0.150
	Geografische Region	0.778
	Gleason-Score bei Diagnose	0.224
	eGFR an Baseline	0.800
	Nutzung von Statinen	0.021*
	Leberfunktionsstörung	0.989
SOC: Investigations (10022891)	Alter (Jahre)	0.975
	Geografische Region	0.974
	Gleason-Score bei Diagnose	0.555
	eGFR an Baseline	0.228
	Nutzung von Statinen	0.339
	Leberfunktionsstörung	0.948
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	Alter (Jahre)	0.043*
	Geografische Region	0.770
	Gleason-Score bei Diagnose	0.350
	eGFR an Baseline	0.429
	Nutzung von Statinen	0.391
	Leberfunktionsstörung	0.885
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	Alter (Jahre)	0.617
	Geografische Region	0.629
	Gleason-Score bei Diagnose	0.987
	eGFR an Baseline	0.180
	Nutzung von Statinen	0.815
	Leberfunktionsstörung	0.120



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	Alter (Jahre)	0.685
	Geografische Region	0.876
	Gleason-Score bei Diagnose	0.153
	eGFR an Baseline	0.386
	Nutzung von Statinen	0.736
	Leberfunktionsstörung	0.521
SOC: Nervous system disorders (10029205)	Alter (Jahre)	0.629
	Geografische Region	0.662
	Gleason-Score bei Diagnose	0.195
	eGFR an Baseline	0.093
	Nutzung von Statinen	0.261
	Leberfunktionsstörung	0.956
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	Alter (Jahre)	0.633
	Geografische Region	0.491
	Gleason-Score bei Diagnose	0.733
	eGFR an Baseline	0.080
	Nutzung von Statinen	0.693
	Leberfunktionsstörung	0.999
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.422
	Geografische Region	0.524
	Gleason-Score bei Diagnose	0.545
	eGFR an Baseline	0.437
	Nutzung von Statinen	0.663
	Leberfunktionsstörung	0.211
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	Alter (Jahre)	0.301
	Geografische Region	0.362
	Gleason-Score bei Diagnose	0.102
	eGFR an Baseline	0.028*
	Nutzung von Statinen	0.230
	Leberfunktionsstörung	0.895



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	Alter (Jahre)	0.347
	Geografische Region	0.268
	Gleason-Score bei Diagnose	0.336
	eGFR an Baseline	0.629
	Nutzung von Statinen	0.174
	Leberfunktionsstörung	0.828
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	Alter (Jahre)	0.709
	Geografische Region	0.901
	Gleason-Score bei Diagnose	0.308
	eGFR an Baseline	0.136
	Nutzung von Statinen	0.520
	Leberfunktionsstörung	0.231
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	Alter (Jahre)	0.991
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.965
	eGFR an Baseline	0.336
	Nutzung von Statinen	0.989
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Vascular disorders (10047065)	Alter (Jahre)	0.440
	Geografische Region	0.675
	Gleason-Score bei Diagnose	0.905
	eGFR an Baseline	0.152
	Nutzung von Statinen	0.830
	Leberfunktionsstörung	0.363

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Anaemia (10002034)	Alter (Jahre)	0.921
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.856
	Leberfunktionsstörung	0.387
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.988
	Gleason-Score bei Diagnose	0.991
	eGFR an Baseline	0.879
	Nutzung von Statinen	0.192
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Asthenia (10003549)	Alter (Jahre)	0.877
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.376
	eGFR an Baseline	0.649
	Nutzung von Statinen	0.371
	Leberfunktionsstörung	0.997
PT: Constipation (10010774)	Alter (Jahre)	0.985
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.989
	eGFR an Baseline	0.971
	Nutzung von Statinen	0.783
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Decreased appetite (10061428)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	0.525
	Gleason-Score bei Diagnose	0.369
	eGFR an Baseline	0.994
	Nutzung von Statinen	0.482
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Diarrhoea (10012735)	Alter (Jahre)	0.979
	Geografische Region	0.948
	Gleason-Score bei Diagnose	0.794
	eGFR an Baseline	0.860
	Nutzung von Statinen	0.765
	Leberfunktionsstörung	0.814
PT: Dizziness (10013573)	Alter (Jahre)	0.989
	Geografische Region	0.986
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.454
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	0.619
PT: Dry mouth (10013781)	Alter (Jahre)	0.653
	Geografische Region	0.921
	Gleason-Score bei Diagnose	0.372
	eGFR an Baseline	0.834
	Nutzung von Statinen	0.895
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Fatigue (10016256)	Alter (Jahre)	0.850
	Geografische Region	0.758
	Gleason-Score bei Diagnose	0.375
	eGFR an Baseline	0.214
	Nutzung von Statinen	0.683
	Leberfunktionsstörung	0.062
PT: Gynaecomastia (10018800)	Alter (Jahre)	0.985
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.713
	eGFR an Baseline	0.340
	Nutzung von Statinen	0.165
	Leberfunktionsstörung	1.000





Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
PT: Headache (10019211)	Alter (Jahre)	0.717
	Geografische Region	0.993
	Gleason-Score bei Diagnose	0.992
	eGFR an Baseline	0.989
	Nutzung von Statinen	0.510
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Hot flush (10060800)	Alter (Jahre)	0.725
	Geografische Region	0.995
	Gleason-Score bei Diagnose	0.204
	eGFR an Baseline	0.846
	Nutzung von Statinen	0.608
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Hypertension (10020772)	Alter (Jahre)	1.000
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.900
	eGFR an Baseline	0.159
	Nutzung von Statinen	0.849
	Leberfunktionsstörung	1.000
PT: Nausea (10028813)	Alter (Jahre)	0.318
	Geografische Region	0.406
	Gleason-Score bei Diagnose	0.521
	eGFR an Baseline	0.999
	Nutzung von Statinen	0.865
	Leberfunktionsstörung	0.890

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	Alter (Jahre)	0.289
	Geografische Region	0.665
	Gleason-Score bei Diagnose	0.987
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.873
	Leberfunktionsstörung	0.421
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.995
	Geografische Region	0.933
	Gleason-Score bei Diagnose	0.731
	eGFR an Baseline	0.877
	Nutzung von Statinen	0.707
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	Alter (Jahre)	0.921
	Geografische Region	0.428
	Gleason-Score bei Diagnose	0.966
	eGFR an Baseline	0.640
	Nutzung von Statinen	0.370
	Leberfunktionsstörung	0.294
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	Alter (Jahre)	0.617
	Geografische Region	0.462
	Gleason-Score bei Diagnose	0.601
	eGFR an Baseline	0.195
	Nutzung von Statinen	0.755
	Leberfunktionsstörung	0.272
SOC: Investigations (10022891)	Alter (Jahre)	0.338
	Geografische Region	0.417
	Gleason-Score bei Diagnose	0.488
	eGFR an Baseline	0.644
	Nutzung von Statinen	0.124
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	Alter (Jahre)	0.997
	Geografische Region	0.764
	Gleason-Score bei Diagnose	0.777
	eGFR an Baseline	0.958
	Nutzung von Statinen	0.556
	Leberfunktionsstörung	0.942
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	Alter (Jahre)	0.645
	Geografische Region	0.627
	Gleason-Score bei Diagnose	0.336
	eGFR an Baseline	0.820
	Nutzung von Statinen	0.111
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Nervous system disorders (10029205)	Alter (Jahre)	0.171
	Geografische Region	0.723
	Gleason-Score bei Diagnose	0.258
	eGFR an Baseline	0.028*
	Nutzung von Statinen	0.278
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	Alter (Jahre)	0.843
	Geografische Region	0.512
	Gleason-Score bei Diagnose	0.212
	eGFR an Baseline	0.934
	Nutzung von Statinen	0.342
	Leberfunktionsstörung	0.560
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	Alter (Jahre)	0.335
	Geografische Region	0.825
	Gleason-Score bei Diagnose	0.223
	eGFR an Baseline	0.439
	Nutzung von Statinen	0.604
	Leberfunktionsstörung	1.000



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	Alter (Jahre)	0.990
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.993
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	Alter (Jahre)	0.914
	Geografische Region	0.209
	Gleason-Score bei Diagnose	0.309
	eGFR an Baseline	0.275
	Nutzung von Statinen	0.153
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Vascular disorders (10047065)	Alter (Jahre)	0.340
	Geografische Region	0.885
	Gleason-Score bei Diagnose	0.577
	eGFR an Baseline	0.778
	Nutzung von Statinen	0.394
	Leberfunktionsstörung	0.849

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 5: Übersicht über den 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen  
Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest' nach Endpunkt und Subgruppe (full  
analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt  
(Monate)

	Subgruppe	p-Wert
SOC: Cardiac disorders (10007541)	Alter (Jahre)	0.952
	Geografische Region	0.991
	Gleason-Score bei Diagnose	0.243
	eGFR an Baseline	0.751
	Nutzung von Statinen	0.754
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	Alter (Jahre)	0.775
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.990
	eGFR an Baseline	1.000
	Nutzung von Statinen	0.321
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	Alter (Jahre)	0.759
	Geografische Region	0.992
	Gleason-Score bei Diagnose	0.278
	eGFR an Baseline	0.925
	Nutzung von Statinen	0.195
	Leberfunktionsstörung	1.000
SOC: Nervous system disorders (10029205)	Alter (Jahre)	0.621
	Geografische Region	0.980
	Gleason-Score bei Diagnose	0.258
	eGFR an Baseline	0.253
	Nutzung von Statinen	0.991
	Leberfunktionsstörung	0.996

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und  
Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02

End of table



**Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Cardiac disorders (10007541)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	44 ( 13.6%)	NB [NB ; NB ]	205	11 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	2.46 [1.27;4.77]	p=0.008
	Nein	630	22 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	349	13 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.42;1.64]	p=0.587

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Cardiac disorders (10007541)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	43 ( 13.3%)	NB [NB ; NB ]	205	10 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	2.64 [1.33;5.26]	p=0.006
	Nein	630	22 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	349	13 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.42;1.64]	p=0.587

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Geografische Region	North America	107	8 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	76	13 ( 17.1%)	NB [NB ; NB ]	0.38 [0.16;0.93]	p=0.034
	Asia Pacific	119	12 ( 10.1%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	6.78 [0.88;52.11]	p=0.066
	Rest of the World	107	12 ( 11.2%)	NB [NB ; NB ]	65	8 ( 12.3%)	NB [NB ; NB ]	0.94 [0.38;2.30]	p=0.890
	Europe	621	91 ( 14.7%)	NB [NB ; NB ]	346	33 ( 9.5%)	NB [NB ; NB ]	1.41 [0.94;2.09]	p=0.094

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Alter (Jahre)	<65	113	13 ( 11.5%)	NB [NB ; NB ]	84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	2.35 [0.76;7.20]	p=0.136
	65-74	373	50 ( 13.4%)	NB [NB ; NB ]	216	24 ( 11.1%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.63;1.66]	p=0.937
	75-84	383	59 ( 15.4%)	NB [56.1; NB ]	209	23 ( 11.0%)	NB [NB ; NB ]	1.40 [0.87;2.28]	p=0.167
	>=85	85	9 ( 10.6%)	NB [NB ; NB ]	45	11 ( 24.4%)	NB [30.5; NB ]	0.37 [0.15;0.89]	p=0.026

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Renal and urinary disorders (10038359)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Leberfunktionsstörung	Missing	0	0 ( 0.0%)		1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	normal	863	279 ( 32.3%)	NB [52.3; NB ]	509	168 ( 33.0%)	NB [52.5; NB ]	0.89 [0.74;1.08]	p=0.255
	mild	89	17 ( 19.1%)	NB [NB ; NB ]	43	17 ( 39.5%)	26.1 [17.4; NB ]	0.36 [0.18;0.71]	p=0.003
	moderate and severe impaired*	2	2 (100.0%)	2.3 [ 0.0; 4.5]	1	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Acute kidney injury (10069339)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	8 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	2.33 [0.50;10.99]	p=0.284
	Nein*	630	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [52.5; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gleason-Score bei Diagnose	Missing	27	1 ( 3.7%)	NB [33.9; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	<7*	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	142	4 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]		
	>=7	710	18 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	395	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	4.65 [1.08;20.03]	p=0.039

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Back pain (10003988)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Alter (Jahre)	<65	113	20 ( 17.7%)	NB [NB ; NB ]	84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	3.83 [1.31;11.19]	p=0.014
	65-74	373	47 ( 12.6%)	NB [NB ; NB ]	216	38 ( 17.6%)	NB [NB ; NB ]	0.60 [0.39;0.93]	p=0.021
	75-84	383	35 ( 9.1%)	NB [NB ; NB ]	209	18 ( 8.6%)	NB [NB ; NB ]	1.02 [0.58;1.81]	p=0.933
	>=85*	85	6 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Dyspnoea (10013968)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	9 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	205	13 ( 6.3%)	NB [NB ; NB ]	0.41 [0.18;0.96]	p=0.041
	Nein	630	23 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.95 [0.79;4.80]	p=0.145

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Headache (10019211)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	24 ( 5.8%)	NB [NB ; NB ]	230	7 ( 3.0%)	NB [NB ; NB ]	1.84 [0.79;4.28]	p=0.155
	mildly impaired	422	27 ( 6.4%)	NB [NB ; NB ]	248	7 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.13 [0.93;4.89]	p=0.075
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage*	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	76	5 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Hydronephrosis (10020524)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	205	9 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	0.06 [0.01;0.50]	p=0.009
	Nein	630	20 ( 3.2%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.66 [0.67;4.13]	p=0.277

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Influenza like illness (10022004)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gleason-Score bei Diagnose	Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	<7*	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	142	3 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]		
	>=7	710	13 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	6.63 [0.87;50.65]	p=0.068

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Nasopharyngitis (10028810)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	31 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	230	9 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	1.79 [0.85;3.76]	p=0.124
	mildly impaired	422	21 ( 5.0%)	NB [NB ; NB ]	248	12 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	0.98 [0.48;1.99]	p=0.954
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage*	120	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	76	6 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Oedema peripheral (10030124)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	16 ( 4.9%)	NB [NB ; NB ]	205	12 ( 5.9%)	NB [NB ; NB ]	0.81 [0.38;1.70]	p=0.570
	Nein	630	36 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	349	7 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	2.61 [1.16;5.87]	p=0.020

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Urinary tract infection (10046571)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	35 ( 8.5%)	NB [NB ; NB ]	230	9 ( 3.9%)	NB [NB ; NB ]	2.06 [0.99;4.29]	p=0.053
	mildly impaired	422	20 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	248	22 ( 8.9%)	NB [NB ; NB ]	0.47 [0.26;0.87]	p=0.016
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	120	9 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	76	7 ( 9.2%)	NB [NB ; NB ]	0.70 [0.26;1.89]	p=0.486

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Geografische Region	North America	107	7 ( 6.5%)	NB [NB ; NB ]	76	11 ( 14.5%)	NB [NB ; NB ]	0.40 [0.15;1.03]	p=0.057
	Asia Pacific	119	12 ( 10.1%)	NB [NB ; NB ]	67	1 ( 1.5%)	NB [NB ; NB ]	6.78 [0.88;52.11]	p=0.066
	Rest of the World	107	12 ( 11.2%)	NB [NB ; NB ]	65	6 ( 9.2%)	NB [NB ; NB ]	1.30 [0.49;3.47]	p=0.598
	Europe	621	81 ( 13.0%)	NB [NB ; NB ]	346	28 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	1.45 [0.95;2.24]	p=0.088

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
			n (%)	Monate		n (%)	Monate		
Leberfunktionsstörung	Missing	0	0 ( 0.0%)	NB	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	2.56 [1.19;5.51] p=0.016
	normal	863	37 ( 4.3%)	NB [NB ; NB ]	509	8 ( 1.6%)	NB	[NB ; NB ]	
	mild*	89	3 ( 3.4%)	NB [47.3; NB ]	43	4 ( 9.3%)	NB	[NB ; NB ]	
	moderate and severe impaired*	2	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	1	0 ( 0.0%)	NB	[NB ; NB ]	

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Immune system disorders (10021428)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
eGFR an Baseline	normal	412	12 ( 2.9%)	NB [NB ; NB ]	230	1 ( 0.4%)	NB [NB ; NB ]	6.32 [0.82;48.64]	p=0.076
	mildly impaired*	422	3 ( 0.7%)	NB [NB ; NB ]	248	6 ( 2.4%)	NB [NB ; NB ]		
	moderately impaired,	120	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	76	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	severely impaired and renal end stage*								

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Infections and infestations (10021881)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	128 (31.1%)	NB [NB ; NB ]	230	46 (20.0%)	NB [NB ; NB ]	1.50 [1.07;2.09]	p=0.019
	mildly impaired	422	132 (31.3%)	NB [NB ; NB ]	248	67 (27.0%)	NB [NB ; NB ]	1.07 [0.79;1.43]	p=0.668
	moderately impaired,	120	36 (30.0%)	NB [31.3; NB ]	76	27 (35.5%)	NB [21.3; NB ]	0.66 [0.40;1.08]	p=0.099
	severely impaired and renal end stage								

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	80 ( 24.7%)	NB [NB ; NB ]	205	18 ( 8.8%)	NB [NB ; NB ]	2.74 [1.64;4.57]	p=<.001
	Nein	630	106 ( 16.8%)	NB [NB ; NB ]	349	41 ( 11.7%)	NB [NB ; NB ]	1.31 [0.91;1.88]	p=0.145

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Alter (Jahre)	<65	113	12 ( 10.6%)	NB [NB ; NB ]	84	4 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	2.12 [0.68;6.59]	p=0.192
	65-74	373	49 ( 13.1%)	NB [NB ; NB ]	216	21 ( 9.7%)	NB [NB ; NB ]	1.15 [0.69;1.91]	p=0.603
	75-84	383	58 ( 15.1%)	NB [56.1; NB ]	209	23 ( 11.0%)	NB [NB ; NB ]	1.37 [0.85;2.23]	p=0.198
	>=85	85	8 ( 9.4%)	NB [NB ; NB ]	45	10 ( 22.2%)	NB [30.5; NB ]	0.35 [0.14;0.89]	p=0.027

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	36 ( 8.7%)	NB [NB ; NB ]	230	13 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	1.44 [0.77;2.72]	p=0.257
	mildly impaired	422	23 ( 5.5%)	NB [NB ; NB ]	248	22 ( 8.9%)	NB [NB ; NB ]	0.53 [0.30;0.96]	p=0.036
	moderately impaired,	120	5 ( 4.2%)	NB [NB ; NB ]	76	8 ( 10.5%)	NB [NB ; NB ]	0.35 [0.11;1.06]	p=0.063
	severely impaired and renal end stage								

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Acute kidney injury (10069339)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	8 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	205	2 ( 1.0%)	NB [NB ; NB ]	2.33 [0.50;10.99]	p=0.284
	Nein*	630	3 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [52.5; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gleason-Score bei Diagnose	Missing	27	1 ( 3.7%)	NB [33.9; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	<7*	217	2 ( 0.9%)	NB [NB ; NB ]	142	4 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]		
	>=7	710	18 ( 2.5%)	NB [NB ; NB ]	395	2 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	4.65 [1.08;20.03]	p=0.039

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Back pain (10003988)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Alter (Jahre)	<65	113	19 ( 16.8%)	NB [NB ; NB ]	84	3 ( 3.6%)	NB [NB ; NB ]	4.84 [1.43;16.35]	p=0.011
	65-74	373	45 ( 12.1%)	NB [NB ; NB ]	216	34 ( 15.7%)	NB [NB ; NB ]	0.65 [0.41;1.01]	p=0.054
	75-84	383	32 ( 8.4%)	NB [NB ; NB ]	209	17 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	0.99 [0.55;1.78]	p=0.965
	>=85*	85	6 ( 7.1%)	NB [NB ; NB ]	45	3 ( 6.7%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Diverticulum intestinal (10013559)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
			n (%)	Monate		n (%)	Monate		
Nutzung von Statinen	Ja*	324	7 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	205	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	0.33 [0.09;1.19]	p=0.090
	Nein	630	4 ( 0.6%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Dyspnoea (10013968)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	9 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	205	11 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	0.49 [0.20;1.18]	p=0.113
	Nein	630	23 ( 3.7%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.95 [0.79;4.80]	p=0.145

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Headache (10019211)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
eGFR an Baseline	normal	412	22 ( 5.3%)	NB [NB ; NB ]	230	6 ( 2.6%)	NB [NB ; NB ]	1.96 [0.80;4.84]	p=0.143
	mildly impaired	422	26 ( 6.2%)	NB [NB ; NB ]	248	7 ( 2.8%)	NB [NB ; NB ]	2.02 [0.88;4.66]	p=0.098
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage*	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	76	5 ( 6.6%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Hydronephrosis (10020524)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	205	9 ( 4.4%)	NB [NB ; NB ]	0.06 [0.01;0.50]	p=0.009
	Nein	630	17 ( 2.7%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	1.38 [0.55;3.51]	p=0.495

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Influenza like illness (10022004)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gleason-Score bei Diagnose	Missing	27	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]	17	0 ( 0.0%)	NB [NB ; NB ]		
	<7*	217	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	142	3 ( 2.1%)	NB [NB ; NB ]		
	>=7	710	13 ( 1.8%)	NB [NB ; NB ]	395	1 ( 0.3%)	NB [NB ; NB ]	6.63 [0.87;50.65]	p=0.068

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Nasopharyngitis (10028810)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	30 ( 7.3%)	NB [NB ; NB ]	230	8 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	1.93 [0.88;4.21]	p=0.099
	mildly impaired	422	20 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	248	12 ( 4.8%)	NB [NB ; NB ]	0.93 [0.45;1.90]	p=0.837
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage*	120	1 ( 0.8%)	NB [NB ; NB ]	76	6 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Oedema peripheral (10030124)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Nutzung von Statinen	Ja	324	15 ( 4.6%)	NB [NB ; NB ]	205	11 ( 5.4%)	NB [NB ; NB ]	0.83 [0.38;1.81]	p=0.643
	Nein	630	36 ( 5.7%)	NB [NB ; NB ]	349	7 ( 2.0%)	NB [NB ; NB ]	2.61 [1.16;5.87]	p=0.020

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Osteoarthritis (10031161)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Nutzung von Statinen	Ja	324	13 ( 4.0%)	NB [NB ; NB ]	205	1 ( 0.5%)	NB [NB ; NB ]	7.62 [1.00;58.28]	p=0.050
	Nein	630	8 ( 1.3%)	NB [NB ; NB ]	349	6 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	0.64 [0.22;1.84]	p=0.404

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Urinary tract infection (10046571)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	34 ( 8.3%)	NB [NB ; NB ]	230	8 ( 3.5%)	NB [NB ; NB ]	2.26 [1.05;4.88]	p=0.038
	mildly impaired	422	20 ( 4.7%)	NB [NB ; NB ]	248	20 ( 8.1%)	NB [NB ; NB ]	0.52 [0.28;0.97]	p=0.041
	moderately impaired,	120	9 ( 7.5%)	NB [NB ; NB ]	76	7 ( 9.2%)	NB [NB ; NB ]	0.70 [0.26;1.89]	p=0.486
	severely impaired and renal end stage								

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 2.2.4 / 6: Deskriptive Statistik der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Nervous system disorders (10029205)

Subgruppe	Subgruppen-kategorie	Darolutamide			Placebo			Darolutamide vs. Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
eGFR an Baseline	normal	412	21 ( 5.1%)	NB [NB ; NB ]	230	5 ( 2.2%)	NB [NB ; NB ]	2.31 [0.87;6.14]	p=0.092
	mildly impaired	422	14 ( 3.3%)	NB [NB ; NB ]	248	4 ( 1.6%)	NB [NB ; NB ]	1.94 [0.64;5.91]	p=0.242
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage*	120	2 ( 1.7%)	NB [NB ; NB ]	76	6 ( 7.9%)	NB [NB ; NB ]		

NB: Nicht berechenbar.

Median und 95 %-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02

End of table





**Table 2.2.4 / 7: Übersicht über den Elektrokardiogramm Time-to-Event Subgruppen Interaktionstest nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt	Subgruppe	p-Wert
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >450 msec (Monate)	Alter (Jahre)	0.906
	Geografische Region	0.053
	Gleason-Score bei Diagnose	0.107
	eGFR an Baseline	0.721
	Nutzung von Statinen	0.588
	Leberfunktionsstörung	0.356
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >500 msec (Monate)	Alter (Jahre)	0.938
	Geografische Region	0.658
	Gleason-Score bei Diagnose	0.741
	eGFR an Baseline	0.081
	Nutzung von Statinen	0.928
	Leberfunktionsstörung	0.847
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >450 msec (Monate)	Alter (Jahre)	0.711
	Geografische Region	0.339
	Gleason-Score bei Diagnose	0.208
	eGFR an Baseline	0.854
	Nutzung von Statinen	0.319
	Leberfunktionsstörung	0.175
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >500 msec (Monate)	Alter (Jahre)	0.460
	Geografische Region	1.000
	Gleason-Score bei Diagnose	0.103
	eGFR an Baseline	0.712
	Nutzung von Statinen	0.754
	Leberfunktionsstörung	0.991

Die Interaktion der Untergruppen wurde mit einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Endpunkt als abhängige Variable und Behandlung, Untergruppe und Untergruppe\*Behandlung-Interaktion als erklärende Variablen getestet.

(a): Der Subgruppen Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Behandlungen nicht durchgeführt werden.

\*: Die Subgruppenanalyse wurde für die jeweilige Endpunkt\*Subgruppen-Kombination durchgeführt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ecg\_sub.sas 24APR2020 18:15

End of table



### **3. Überblick Nutzenanalyse**



### 3.1 Mortalität

**Table 3.1 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gesamtüberleben (OS)	0.68	[0.53;0.88]	Beträchtlicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode	0.68	[0.52;0.90]	Beträchtlicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode	0.65	[0.51;0.84]	Erheblicher Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table



**Table 3.1 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gesamtüberleben (OS)	0.69	[0.53;0.88]	Beträchtlicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode	0.68	[0.51;0.90]	Beträchtlicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode	0.66	[0.51;0.84]	Erheblicher Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50  
 End of table



Table 3.1 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gesamtüberleben (OS)	Geografische Region	North America	0.23	[0.08;0.64]	Erheblicher Nutzen
		Asia Pacific	0.93	[0.34;2.51]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.52	[0.66;3.47]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	0.65	[0.49;0.87]	Beträchtlicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der RPSFT Methode	Geografische Region	North America	0.22	[0.07;0.63]	Erheblicher Nutzen
		Asia Pacific	1.14	[0.36;3.64]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.48	[0.59;3.75]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	0.65	[0.47;0.91]	Beträchtlicher Nutzen
	PSA-Kategorie an Baseline	above median	0.86	[0.60;1.23]	Kein Nutzen oder Schaden
		at or below median	0.48	[0.30;0.76]	Erheblicher Nutzen
Gesamtüberleben (OS) - Cross over-Korrektur mit der IPE Methode	Geografische Region	North America	0.22	[0.08;0.62]	Erheblicher Nutzen
		Asia Pacific	0.88	[0.32;2.38]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.43	[0.63;3.27]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	0.62	[0.47;0.83]	Erheblicher Nutzen

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table



### 3.2 Morbidität

Table 3.2 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur ersten zytotoxischen Chemotherapie	0.60	[0.46;0.78]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0.50	[0.30;0.84]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zum ersten prostataspezifischen invasiven Verfahren	0.42	[0.28;0.62]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur antineoplastischen Therapie	0.36	[0.27;0.48]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 2$ des BPI-SF Item 3	0.67	[0.56;0.80]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 2$ des BPI-SF Item 3	0.92	[0.68;1.24]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 7$ des EQ-5D Visual Analog scale	0.87	[0.73;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ des EQ-5D Visual Analog scale	0.91	[0.75;1.09]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 7$ des EQ-5D Visual Analog scale	1.05	[0.86;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 10$ des EQ-5D Visual Analog scale	1.06	[0.86;1.30]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table



**Table 3.2 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur ersten zytotoxischen Chemotherapie	0.58	[0.44;0.75]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0.48	[0.29;0.81]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zum ersten prostataspezifischen invasiven Verfahren	0.42	[0.28;0.62]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur antineoplastischen Therapie	0.36	[0.27;0.48]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 2$ des BPI-SF Item 3	0.67	[0.56;0.80]	Beträchtlicher Nutzen
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 2$ des BPI-SF Item 3	0.93	[0.69;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 7$ des EQ-5D Visual Analog scale	0.87	[0.72;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ des EQ-5D Visual Analog scale	0.91	[0.75;1.09]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 7$ des EQ-5D Visual Analog scale	1.05	[0.86;1.29]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 10$ des EQ-5D Visual Analog scale	1.06	[0.86;1.30]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 3.2 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zur antineoplastischen Therapie	Alter (Jahre)	<65	0.81	[0.41;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden	
		65-74	0.30	[0.18;0.51]	Erheblicher Nutzen	
		75-84	0.27	[0.17;0.42]	Erheblicher Nutzen	
		>=85	0.70	[0.25;1.98]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	Missing	.	.	.	.
		<7	0.15	[0.07;0.34]	Erheblicher Nutzen	
		>=7	0.41	[0.30;0.57]	Erheblicher Nutzen	

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table





### 3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Table 3.3 / 1: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	0.80	[0.71;0.91]	Geringer Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	0.79	[0.67;0.92]	Geringer Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	0.89	[0.61;1.30]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	1.07	[0.90;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	0.99	[0.79;1.24]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	0.74	[0.48;1.13]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	0.62	[0.54;0.72]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	0.95	[0.81;1.10]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	0.95	[0.78;1.16]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	1.50	[0.96;2.36]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	1.17	[0.97;1.41]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	1.25	[1.03;1.53]	Geringer Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	1.16	[0.74;1.82]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	0.87	[0.73;1.02]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte.sas 24APR2020 13:44

End of table



Table 3.3 / 2: Nutzen der stratifizierten Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	0.81	[0.71;0.92]	Geringer Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	0.79	[0.67;0.92]	Geringer Nutzen
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	0.87	[0.60;1.27]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	1.08	[0.90;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	0.98	[0.79;1.23]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	0.73	[0.48;1.13]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	0.63	[0.55;0.73]	Erheblicher Nutzen
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 3$ des FACT-P Prostate Cancer Score	0.95	[0.82;1.11]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	0.96	[0.78;1.18]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	1.50	[0.95;2.36]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score	1.16	[0.96;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score	1.26	[1.03;1.54]	Geringer Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score	1.14	[0.72;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score	0.87	[0.74;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_tte.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 3.3 / 3: Nutzen der Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score	Alter (Jahre)	<65	1.86	[1.11;3.12]	Beträchtlicher Schaden
		65-74	0.98	[0.70;1.36]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	0.82	[0.58;1.14]	Kein Nutzen oder Schaden
		$\geq 85$	0.42	[0.17;1.01]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur Verbesserung $\geq 8$ des EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score	Alter (Jahre)	<65	1.30	[0.39;4.26]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	2.77	[1.34;5.74]	Erheblicher Schaden
		75-84	0.69	[0.31;1.52]	Kein Nutzen oder Schaden
		$\geq 85^*$	.	.	.

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zur Verbesserung  $\geq 8$  des EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score (<65) ' ist [1.111335;3.117417].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_tte\_sub.sas 24APR2020 13:50

End of table



**Table 3.3 / 4: Nutzen der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt	Probanden mit Ereignis (%)		Relatives Risiko	95 %-KI	p-Wert	Umfang des Nutzens oder Schadens
	Darolutamide	Placebo				
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	142 (16.6)	108 (22.3)	0.74	[0.59;0.93]	0.009	Geringer Nutzen
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	183 (21.4)	126 (26.1)	0.82	[0.67;1.00]	0.048	Geringer Nutzen
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	138 (16.0)	101 (20.9)	0.76	[0.61;0.96]	0.023	Geringer Nutzen
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	193 (22.4)	133 (27.5)	0.81	[0.67;0.99]	0.036	Geringer Nutzen
Verschlechterung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	167 (19.7)	117 (24.5)	0.80	[0.65;0.99]	0.041	Geringer Nutzen
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	171 (20.0)	79 (16.3)	0.82	[0.64;1.04]	0.101	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	176 (20.5)	101 (20.9)	1.02	[0.82;1.27]	0.871	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	111 (12.9)	61 (12.6)	0.98	[0.73;1.31]	0.902	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	211 (24.5)	100 (20.7)	0.84	[0.68;1.04]	0.111	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	167 (19.7)	79 (16.5)	0.84	[0.66;1.07]	0.154	Kein Nutzen oder Schaden

Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Verschlechterung  $\geq$  3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score (VISIT 4) ' ist [0.671789;0.997381].

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp.sas 24APR2020 18:16



Table 3.3 / 4: Nutzen der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Visite: END OF STUDY TREATMENT

Endpunkt	Probanden mit Ereignis (%)		Relatives Risiko	95 %-KI	p-Wert	Umfang des Nutzens oder Schadens
	Darolutamide	Placebo				
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	99 (38.5)	91 (36.3)	1.06	[0.85;1.33]	0.598	Kein Nutzen oder Schaden
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	116 (45.3)	113 (45.0)	1.01	[0.83;1.22]	0.947	Kein Nutzen oder Schaden
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	103 (40.1)	92 (36.7)	1.09	[0.88;1.36]	0.427	Kein Nutzen oder Schaden
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	85 (33.2)	65 (25.9)	1.28	[0.98;1.68]	0.072	Kein Nutzen oder Schaden
Verschlechterung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	120 (47.8)	108 (43.0)	1.11	[0.92;1.35]	0.282	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Emotional Well Being Sub Score	31 (12.1)	31 (12.4)	1.02	[0.64;1.63]	0.921	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	38 (14.8)	43 (17.1)	1.15	[0.77;1.72]	0.482	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Physical Well Being Sub Score	16 ( 6.2)	18 ( 7.2)	1.15	[0.60;2.21]	0.670	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 3 des FACT-P Social/Family Well Being Sub Score	57 (22.3)	66 (26.3)	1.18	[0.87;1.61]	0.290	Kein Nutzen oder Schaden
Verbesserung $\geq$ 10 des FACT-P Total Score	24 ( 9.6)	33 (13.1)	1.38	[0.84;2.26]	0.205	Kein Nutzen oder Schaden

Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Verschlechterung  $\geq$  3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score (VISIT 4) ' ist [0.671789;0.997381].

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp.sas 24APR2020 18:16

End of table



**Table 3.3 / 5: Nutzen der Response Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Visite: VISIT 4

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Probanden mit Ereignis (%)		Relatives Risiko	95 %-KI	p-Wert	Umfang des Nutzens oder Schadens
			Darolutamide	Placebo				
Verschlechterung $\geq$ 3 des FACT-P Functional Well Being Sub Score	Geografische Region	North America	22 (22.2)	22 (32.4)	0.69	[0.41;1.14]	0.144	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	38 (34.5)	10 (15.9)	2.18	[1.17;4.06]	0.008	Beträchtlicher Schaden
		Rest of the World	22 (22.7)	18 (30.0)	0.76	[0.44;1.29]	0.306	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	101 (18.3)	76 (26.0)	0.70	[0.54;0.91]	0.009	Geringer Nutzen

Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_factp\_sub.sas 24APR2020 18:16

End of table



**Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: FACT-P Prostate Cancer Sub Score

Behandlung	LS Mean	Differenz Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	32.6			
Placebo	32.0			
		0.5	0.005	Nutzen in unbekanntem Ausmaß

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Bowel Symptoms Score

Behandlung	Ls Mean	Differenz		Nutzen
		Darolutamide-Placebo	p-Wert	
Darolutamide	7.0			
Placebo	7.1			
		-0.1	0.841	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18





Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Incontinence Aid Score

Behandlung	Ls Mean	Differenz		Nutzen
		Darolutamide-Placebo	p-Wert	
Darolutamide	18.8			
Placebo	20.0			
		-1.3	0.529	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Score

Behandlung	LS Mean	Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	16.6			
Placebo	15.9			
		0.7	0.084	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Activity Score

Behandlung	LS Mean	Differenz Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	91.2			
Placebo	90.4			
		0.8	0.135	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Sexual Functioning Score

Behandlung	LS Mean	Differenz Darolutamide-Placebo	p-Wert	Nutzen
Darolutamide	45.4			
Placebo	48.3			
		-3.0	0.170	Kein Nutzen oder Schaden

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18



Table 3.3 / 6: Mixed Effect Model Repeat Measurement der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptom Score

Behandlung	Ls Mean	Differenz		Nutzen
		Darolutamide-Placebo	p-Wert	
Darolutamide	22.5			
Placebo	25.1			
		-2.6	<.001	Nutzen von unbekanntem Ausmaß

Das Modell enthält den Endpunkt als abhängige Variable, Behandlung und Baseline-Wert als erklärende Variable und die Patienten-Identifikation als ID Variable für wiederholte Messungen.  
 Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_mixed.sas 24APR2020 18:18  
 End of table



### 3.4 Sicherheit und Verträglichkeit

**Table 3.4 / 1: Nutzen der Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten SUE	1.15	[0.94;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)	1.16	[0.95;1.42]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten SUE (TRSAE)	1.07	[0.43;2.65]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.15	[0.95;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad $\geq 3$	1.14	[0.95;1.37]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad $\geq 3$ mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.15	[0.95;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE das zum Tod führt	1.02	[0.62;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE	1.12	[1.00;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.12	[1.00;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad $< 3$	1.13	[1.00;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)	1.15	[1.02;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE)	1.34	[1.09;1.65]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis	0.95	[0.68;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae.sas 24APR2020 13:54

End of table



**Table 3.4 / 2: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten SUE	1.13	[0.93;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)	1.15	[0.94;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten SUE (TRSAE)	1.07	[0.43;2.66]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.13	[0.93;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3	1.11	[0.93;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3 mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.12	[0.93;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE das zum Tod führt	1.01	[0.62;1.65]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE	1.12	[1.00;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse	1.12	[1.00;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad <3	1.12	[1.00;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)	1.14	[1.02;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE)	1.34	[1.09;1.65]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis	0.94	[0.68;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_ae.sas 24APR2020 14:04

End of table



Table 3.4 / 3: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures	1.55	[1.01;2.37]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures	1.57	[1.00;2.47]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures	1.09	[0.41;2.87]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall	1.15	[0.75;1.76]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall	1.12	[0.72;1.76]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall	1.04	[0.35;3.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure	1.53	[0.16;14.75]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure	1.04	[0.09;11.48]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue	1.36	[1.04;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue	1.39	[1.06;1.83]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue	0.62	[0.22;1.71]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis	1.71	[0.92;3.19]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	1.47	[0.71;3.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis	1.90	[0.71;5.12]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.14	[0.63;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.18	[0.63;2.22]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.21	[0.31;4.68]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment	1.15	[0.66;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment	1.21	[0.70;2.11]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	1.02	[0.19;5.56]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash	2.01	[1.00;4.05]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	1.90	[0.94;3.83]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash	1.66	[0.17;16.00]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness	1.22	[0.76;1.98]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness	1.22	[0.76;1.98]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	1.12	[0.10;12.37]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia	0.99	[0.46;2.14]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia	3.31	[0.40;27.46]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia	0.80	[0.34;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi.sas 24APR2020 13:57

End of table





**Table 3.4 / 4: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures	1.57	[1.02;2.41]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures	1.60	[1.02;2.52]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures	1.09	[0.41;2.86]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall	1.16	[0.76;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall	1.14	[0.73;1.79]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall	1.02	[0.35;3.00]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure	1.47	[0.15;14.20]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure	1.01	[0.09;11.17]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue	1.39	[1.06;1.83]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue	1.43	[1.08;1.88]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue	0.61	[0.22;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis	1.73	[0.93;3.23]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	1.50	[0.73;3.09]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis	1.90	[0.70;5.12]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.14	[0.63;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.18	[0.63;2.22]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	1.22	[0.31;4.73]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment	1.09	[0.63;1.88]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment	1.15	[0.66;2.01]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	0.97	[0.18;5.33]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash	2.09	[1.04;4.22]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	1.97	[0.97;3.99]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash	1.66	[0.17;16.01]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness	1.25	[0.77;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness	1.25	[0.77;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	1.10	[0.10;12.13]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia	0.99	[0.46;2.13]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia	3.53	[0.42;29.46]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia	0.78	[0.34;1.80]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aesi.sas 24APR2020 14:04

End of table



Table 3.4 / 5: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten SUE	Alter (Jahre)	<65	1.28	[0.70;2.35]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	1.20	[0.85;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.12	[0.83;1.50]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.84	[0.47;1.51]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.84	[0.49;1.46]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.63	[0.92;2.90]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.05	[0.58;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	1.16	[0.90;1.48]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.33	[0.89;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.09	[0.87;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.38	[0.99;1.92]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.12	[0.84;1.50]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.80	[0.50;1.29]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.44	[1.05;1.97]	Geringer Schaden
		Nein	1.01	[0.78;1.30]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.19	[0.97;1.47]	Kein Nutzen oder Schaden
mild		0.73	[0.36;1.49]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)	Nutzung von Statinen	Ja	1.51	[1.09;2.09]	Geringer Schaden
		Nein	0.99	[0.77;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad >=3	Alter (Jahre)	<65	1.20	[0.68;2.13]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	1.23	[0.89;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.06	[0.81;1.39]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	1.03	[0.57;1.86]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.78	[0.48;1.27]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.44	[0.83;2.48]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.07	[0.63;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	1.21	[0.96;1.53]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.24	[0.85;1.80]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.12	[0.90;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.43	[1.05;1.94]	Geringer Schaden
		mildly impaired	1.08	[0.82;1.41]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.80	[0.51;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.26	[0.94;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	1.08	[0.86;1.37]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.13	[0.94;1.37]	Kein Nutzen oder Schaden
mild		1.30	[0.63;2.68]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 5: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten UE	Alter (Jahre)	<65	1.13	[0.84;1.52]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	1.18	[0.98;1.41]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.13	[0.95;1.36]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.84	[0.57;1.23]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	1.24	[0.91;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.65	[1.18;2.31]	Geringer Schaden
		Rest of the World	0.96	[0.70;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	1.09	[0.94;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.07	[0.85;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.13	[0.99;1.29]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.15	[0.96;1.36]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.16	[0.98;1.37]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.94	[0.70;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.18	[0.98;1.42]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	1.10	[0.95;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.11	[0.99;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	1.15	[0.77;1.73]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis	Alter (Jahre)	<65	1.51	[0.51;4.46]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	0.77	[0.41;1.44]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	0.97	[0.61;1.54]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.90	[0.38;2.13]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.77	[0.32;1.86]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.11	[0.42;2.93]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.03	[0.34;3.16]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	0.94	[0.63;1.41]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	0.62	[0.33;1.16]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.09	[0.73;1.62]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	0.89	[0.47;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.06	[0.67;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.83	[0.42;1.64]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.09	[0.61;1.93]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	0.88	[0.59;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.01	[0.72;1.43]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	0.52	[0.16;1.72]	Kein Nutzen oder Schaden

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ae\_sub.sas 24APR2020 14:05

End of table



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Bone fractures	Alter (Jahre)	<65	4.02	[0.48;33.39]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	1.72	[0.85;3.47]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.53	[0.79;2.93]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.60	[0.19;1.90]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.46	[0.16;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.78	[0.58;5.42]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	0.58	[0.08;4.13]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	2.15	[1.21;3.85]	Geringer Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.78	[0.80;3.96]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.43	[0.85;2.41]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.82	[0.90;3.68]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.35	[0.76;2.41]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.86	[0.39;8.99]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.91	[0.97;3.74]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	1.34	[0.77;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.44	[0.93;2.24]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	3.91	[0.49;30.90]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Bone fractures	Alter (Jahre)	<65	3.35	[0.39;28.69]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	1.90	[0.87;4.15]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.44	[0.74;2.78]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.65	[0.18;2.32]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.46	[0.16;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	2.39	[0.68;8.33]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	0.58	[0.08;4.13]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	2.19	[1.17;4.10]	Geringer Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.79	[0.76;4.19]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.46	[0.84;2.53]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.86	[0.89;3.89]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.43	[0.78;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.29	[0.25;6.70]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.94	[0.96;3.91]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	1.36	[0.75;2.46]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.47	[0.92;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	3.49	[0.44;27.90]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Bone fractures	Alter (Jahre)	65-74	1.21	[0.23;6.27]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	0.82	[0.19;3.42]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.47	[0.03;7.49]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	North America	0.28	[0.02;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	0.52	[0.03;8.34]	Kein Nutzen oder Schaden
		Europe	1.71	[0.48;6.15]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.63	[0.33;8.10]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.14	[0.29;4.41]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.00	[0.18;5.48]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.19	[0.31;4.60]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.04	[0.09;11.50]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Ja	1.31	[0.25;6.79]	Kein Nutzen oder Schaden
		Nein	0.97	[0.29;3.22]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	normal	1.23	[0.43;3.48]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	0.42	[0.03;6.77]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fall	Alter (Jahre)	<65	2.11	[0.22;20.30]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	0.75	[0.37;1.51]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.47	[0.80;2.71]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	>=85	0.88	[0.22;3.54]	Kein Nutzen oder Schaden
		North America	0.97	[0.37;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	2.01	[0.67;6.04]	Kein Nutzen oder Schaden
	Rest of the World	Europe	3.84	[0.46;31.92]	Kein Nutzen oder Schaden
		<7	0.93	[0.53;1.62]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=7	1.22	[0.52;2.82]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	normal	1.06	[0.64;1.76]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.29	[0.66;2.52]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.17	[0.62;2.20]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.79	[0.25;2.51]	Kein Nutzen oder Schaden
		Ja	0.92	[0.46;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	Nein	1.31	[0.76;2.25]	Kein Nutzen oder Schaden
normal		1.19	[0.76;1.86]	Kein Nutzen oder Schaden	
mild		0.84	[0.21;3.37]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fall	Alter (Jahre)	<65	1.44	[0.13;15.94]	Kein Nutzen oder Schaden
		65-74	0.71	[0.33;1.52]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.46	[0.77;2.74]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.88	[0.22;3.54]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
	Geografische Region	North America	1.37	[0.48;3.95]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Asia Pacific	2.00	[0.66;6.04]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Rest of the World	3.84	[0.46;31.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	0.76	[0.42;1.37]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	<7	0.98	[0.38;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	1.11	[0.66;1.89]	Kein Nutzen oder Schaden	
	eGFR an Baseline	normal	1.26	[0.62;2.54]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.10	[0.57;2.13]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.85	[0.24;3.03]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	0.85	[0.41;1.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.31	[0.74;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.18	[0.73;1.89]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.71	[0.17;2.97]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fall	Alter (Jahre)	65-74	1.19	[0.23;6.14]	Kein Nutzen oder Schaden
75-84			0.69	[0.15;3.09]	Kein Nutzen oder Schaden	
Geografische Region		North America	0.19	[0.02;1.86]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	1.95	[0.41;9.18]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose		<7	1.38	[0.27;7.15]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	1.00	[0.18;5.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
eGFR an Baseline		normal	2.67	[0.31;22.87]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	0.99	[0.18;5.41]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.29	[0.03;3.18]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nutzung von Statinen		Ja	1.15	[0.21;6.29]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	0.96	[0.24;3.86]	Kein Nutzen oder Schaden	
Leberfunktionsstörung		normal	0.96	[0.32;2.86]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Seizure		Alter (Jahre)	75-84	0.52	[0.03;8.31]	Kein Nutzen oder Schaden
		Gleason-Score bei Diagnose	>=7	0.98	[0.09;10.82]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	Nein	0.47	[0.03;7.47]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.57	[0.16;15.05]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Seizure	Alter (Jahre)	75-84	0.52	[0.03;8.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	>=7	0.50	[0.03;7.97]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.06	[0.10;11.73]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Fatigue	Alter (Jahre)	<65	2.77	[1.20;6.41]	Geringer Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens		
	Geografische Region	65-74	1.18	[0.76;1.83]	Kein Nutzen oder Schaden		
		75-84	1.26	[0.82;1.93]	Kein Nutzen oder Schaden		
		>=85	1.26	[0.58;2.74]	Kein Nutzen oder Schaden		
		North America	1.86	[0.98;3.53]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Asia Pacific	1.37	[0.57;3.31]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Rest of the World	0.96	[0.45;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Europe	1.36	[0.96;1.93]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.77	[0.98;3.18]	Kein Nutzen oder Schaden	
			>=7	1.27	[0.93;1.72]	Kein Nutzen oder Schaden	
		eGFR an Baseline	normal	1.73	[1.10;2.71]	Kein Nutzen oder Schaden	
			mildly impaired	1.24	[0.84;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden	
			moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.98	[0.50;1.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nutzung von Statinen	Ja	1.34	[0.87;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Nein	1.38	[0.97;1.95]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Leberfunktionsstörung	normal	1.41	[1.06;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden	
mild	0.84		[0.33;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden			
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Fatigue	Alter (Jahre)	<65	2.55	[1.09;5.94]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Geografische Region	65-74	1.18	[0.76;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden	
			75-84	1.29	[0.84;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden	
			>=85	1.57	[0.67;3.70]	Kein Nutzen oder Schaden	
			North America	2.04	[1.05;3.96]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Asia Pacific	1.60	[0.63;4.05]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Rest of the World	0.96	[0.45;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Europe	1.35	[0.95;1.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Gleason-Score bei Diagnose	<7	1.68	[0.93;3.04]	Kein Nutzen oder Schaden
				>=7	1.32	[0.97;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden
			eGFR an Baseline	normal	1.77	[1.12;2.81]	Geringer Schaden
				mildly impaired	1.21	[0.81;1.79]	Kein Nutzen oder Schaden
				moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.15	[0.57;2.33]	Kein Nutzen oder Schaden
			Nutzung von Statinen	Ja	1.38	[0.89;2.12]	Kein Nutzen oder Schaden
				Nein	1.41	[0.99;2.01]	Kein Nutzen oder Schaden
Leberfunktionsstörung	normal		1.44	[1.08;1.93]	Kein Nutzen oder Schaden		
	mild	0.85	[0.34;2.13]	Kein Nutzen oder Schaden			
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Fatigue	Alter (Jahre)	65-74	0.18	[0.02;1.75]	Kein Nutzen oder Schaden		
		Geografische Region	75-84	0.47	[0.07;3.39]	Kein Nutzen oder Schaden	
			>=85	0.72	[0.12;4.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
			North America	0.23	[0.02;2.20]	Kein Nutzen oder Schaden	
			Asia Pacific	0.56	[0.04;9.00]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Weight decreased	Gleason-Score bei Diagnose eGFR an Baseline	Europe	0.99	[0.25;3.98]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	0.44	[0.15;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.05	[0.09;11.53]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	0.87	[0.21;3.66]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.21	[0.02;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	0.35	[0.06;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	0.78	[0.22;2.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	0.64	[0.22;1.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.45	[0.03;7.26]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	Alter (Jahre)	<65	2.19	[0.44;10.84]	Kein Nutzen oder Schaden
			65-74	1.50	[0.60;3.78]	Kein Nutzen oder Schaden
			75-84	0.82	[0.42;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	>=85	1.69	[0.35;8.14]	Kein Nutzen oder Schaden
			North America	1.47	[0.28;7.63]	Kein Nutzen oder Schaden
Asia Pacific			0.61	[0.21;1.82]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose		Rest of the World	1.22	[0.22;6.69]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	1.33	[0.72;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	2.09	[0.69;6.36]	Kein Nutzen oder Schaden	
eGFR an Baseline		normal	1.02	[0.59;1.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.19	[0.55;2.60]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.17	[0.57;2.38]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nutzung von Statinen		Ja	1.39	[0.68;2.81]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.07	[0.55;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden	
Leberfunktionsstörung	normal	1.07	[0.65;1.77]	Kein Nutzen oder Schaden		
	mild	2.74	[0.34;22.38]	Kein Nutzen oder Schaden		
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Weight decreased	Alter (Jahre)	<65	2.19	[0.44;10.84]	Kein Nutzen oder Schaden	
		65-74	1.50	[0.60;3.78]	Kein Nutzen oder Schaden	
		75-84	0.82	[0.42;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Geografische Region	>=85	1.69	[0.35;8.14]	Kein Nutzen oder Schaden	
		North America	1.47	[0.28;7.63]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Asia Pacific	0.61	[0.21;1.82]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	Rest of the World	1.22	[0.22;6.69]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	1.33	[0.72;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	2.09	[0.69;6.36]	Kein Nutzen oder Schaden	
	eGFR an Baseline	normal	1.02	[0.59;1.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.19	[0.55;2.60]	Kein Nutzen oder Schaden	





Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Pneumonia and Pneumonitis	Nutzung von Statinen	mildly impaired	1.17	[0.57;2.38]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.11	[0.33;3.68]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	Ja	1.39	[0.68;2.81]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.07	[0.55;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.07	[0.65;1.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	2.74	[0.34;22.38]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	Alter (Jahre)	65-74	0.82	[0.30;2.27]	Kein Nutzen oder Schaden
			75-84	1.73	[0.70;4.32]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	>=85	3.42	[0.42;27.83]	Kein Nutzen oder Schaden
			North America	1.99	[0.41;9.63]	Kein Nutzen oder Schaden
Asia Pacific			2.18	[0.24;19.53]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose		Rest of the World	1.89	[0.38;9.35]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	1.55	[0.70;3.43]	Kein Nutzen oder Schaden	
eGFR an Baseline		<7	1.41	[0.27;7.30]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	1.62	[0.82;3.19]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nutzung von Statinen		normal	2.39	[0.69;8.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
	mildly impaired	1.62	[0.69;3.81]	Kein Nutzen oder Schaden		
Leberfunktionsstörung	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.28	[0.33;4.97]	Kein Nutzen oder Schaden		
	Ja	1.44	[0.63;3.27]	Kein Nutzen oder Schaden		
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Pneumonia and Pneumonitis	Alter (Jahre)	Nein	2.19	[0.83;5.80]	Kein Nutzen oder Schaden	
		65-74	0.81	[0.27;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Geografische Region	normal	1.93	[0.99;3.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.52	[0.09;3.19]	Kein Nutzen oder Schaden	
		75-84	1.23	[0.43;3.50]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	North America	1.47	[0.28;7.63]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Rest of the World	1.27	[0.23;6.94]	Kein Nutzen oder Schaden	
	eGFR an Baseline	Europe	1.39	[0.55;3.52]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	2.26	[0.25;20.27]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	>=7	1.35	[0.63;2.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
normal		1.51	[0.41;5.58]	Kein Nutzen oder Schaden		
Leberfunktionsstörung	mildly impaired	1.49	[0.54;4.14]	Kein Nutzen oder Schaden		
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.44	[0.28;7.47]	Kein Nutzen oder Schaden		
Leberfunktionsstörung	Ja	1.05	[0.39;2.84]	Kein Nutzen oder Schaden		
	Nein	2.11	[0.71;6.28]	Kein Nutzen oder Schaden		
Leberfunktionsstörung	normal	1.69	[0.76;3.75]	Kein Nutzen oder Schaden		



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
		mild	0.52	[0.09;3.19]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Pneumonia and Pneumonitis	Alter (Jahre)	65-74	1.79	[0.20;16.07]	Kein Nutzen oder Schaden
		75-84	1.41	[0.37;5.31]	Kein Nutzen oder Schaden
	Geografische Region	>=85	1.36	[0.14;13.04]	Kein Nutzen oder Schaden
		North America	2.04	[0.23;18.38]	Kein Nutzen oder Schaden
		Asia Pacific	1.06	[0.10;11.70]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose	Europe	1.35	[0.36;5.08]	Kein Nutzen oder Schaden
		<7	0.57	[0.04;9.18]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	>=7	1.89	[0.63;5.71]	Kein Nutzen oder Schaden
		mildly impaired	1.23	[0.38;4.01]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nutzung von Statinen	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.99	[0.09;11.02]	Kein Nutzen oder Schaden
		Ja	2.10	[0.59;7.55]	Kein Nutzen oder Schaden
	Leberfunktionsstörung	Nein	1.75	[0.36;8.42]	Kein Nutzen oder Schaden
		normal	1.85	[0.68;5.03]	Kein Nutzen oder Schaden
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	Alter (Jahre)	<65	0.49	[0.11;2.21]
65-74			0.95	[0.43;2.12]	Kein Nutzen oder Schaden
Geografische Region		75-84	3.49	[0.79;15.47]	Kein Nutzen oder Schaden
		>=85	0.45	[0.03;7.27]	Kein Nutzen oder Schaden
		North America	1.23	[0.31;4.95]	Kein Nutzen oder Schaden
Gleason-Score bei Diagnose		Asia Pacific	0.51	[0.13;2.04]	Kein Nutzen oder Schaden
		Rest of the World	1.35	[0.34;5.45]	Kein Nutzen oder Schaden
eGFR an Baseline		Europe	1.54	[0.61;3.86]	Kein Nutzen oder Schaden
		<7	2.22	[0.46;10.72]	Kein Nutzen oder Schaden
Nutzung von Statinen		>=7	1.06	[0.53;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden
		normal	1.14	[0.47;2.78]	Kein Nutzen oder Schaden
Leberfunktionsstörung		mildly impaired	0.95	[0.40;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	2.74	[0.32;23.57]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia		Alter (Jahre)	Ja	1.10	[0.53;2.29]
	Nein		1.34	[0.48;3.74]	Kein Nutzen oder Schaden
		normal	1.26	[0.66;2.42]	Kein Nutzen oder Schaden
		mild	0.56	[0.12;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden
		<65	0.44	[0.07;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens				
		65-74	0.95	[0.43;2.12]	Kein Nutzen oder Schaden				
		75-84	5.87	[0.76;45.46]	Kein Nutzen oder Schaden				
		>=85	0.45	[0.03;7.27]	Kein Nutzen oder Schaden				
		Geografische Region	North America	1.23	[0.31;4.95]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Asia Pacific	0.68	[0.15;3.04]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Rest of the World	1.35	[0.34;5.45]	Kein Nutzen oder Schaden			
		Gleason-Score bei Diagnose	Europe	1.55	[0.57;4.23]	Kein Nutzen oder Schaden			
			<7	1.61	[0.31;8.30]	Kein Nutzen oder Schaden			
		eGFR an Baseline	>=7	1.11	[0.55;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden			
			normal	1.26	[0.49;3.24]	Kein Nutzen oder Schaden			
			mildly impaired	1.08	[0.44;2.69]	Kein Nutzen oder Schaden			
		Nutzung von Statinen	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.57	[0.16;15.20]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Ja	1.15	[0.54;2.46]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Nein	1.43	[0.46;4.45]	Kein Nutzen oder Schaden			
		Leberfunktionsstörung	normal	1.39	[0.70;2.79]	Kein Nutzen oder Schaden			
mild	0.41		[0.08;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden					
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Diabetes mellitus and Hyperglycaemia	Alter (Jahre)	<65	0.67	[0.04;10.73]	Kein Nutzen oder Schaden				
		Geografische Region	65-74	0.87	[0.08;9.59]	Kein Nutzen oder Schaden			
			75-84	2.16	[0.24;19.35]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Asia Pacific	0.45	[0.03;7.22]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Europe	2.03	[0.23;18.13]	Kein Nutzen oder Schaden			
			Gleason-Score bei Diagnose	>=7	1.23	[0.24;6.35]	Kein Nutzen oder Schaden		
			eGFR an Baseline	normal	1.50	[0.16;14.46]	Kein Nutzen oder Schaden		
				mildly impaired	0.53	[0.08;3.79]	Kein Nutzen oder Schaden		
			Nutzung von Statinen	Ja	0.59	[0.08;4.19]	Kein Nutzen oder Schaden		
				Nein	2.42	[0.28;20.74]	Kein Nutzen oder Schaden		
			Leberfunktionsstörung	normal	1.33	[0.26;6.86]	Kein Nutzen oder Schaden		
				mild	0.79	[0.07;8.77]	Kein Nutzen oder Schaden		
			Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Renal impairment	Alter (Jahre)	<65	1.07	[0.18;6.39]	Kein Nutzen oder Schaden	
					Geografische Region	65-74	1.06	[0.43;2.60]	Kein Nutzen oder Schaden
						75-84	1.42	[0.60;3.37]	Kein Nutzen oder Schaden
>=85	0.59					[0.13;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden		
North America	1.23	[0.22;6.76]				Kein Nutzen oder Schaden			
Asia Pacific	1.06	[0.19;5.79]				Kein Nutzen oder Schaden			
Rest of the World	1.62	[0.31;8.35]				Kein Nutzen oder Schaden			
Europe	1.07	[0.55;2.06]				Kein Nutzen oder Schaden			
Gleason-Score bei Diagnose	<7	2.24				[0.74;6.75]	Kein Nutzen oder Schaden		
	>=7	0.84				[0.44;1.60]	Kein Nutzen oder Schaden		



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Renal impairment	eGFR an Baseline	mildly impaired	0.81	[0.35;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.32	[0.62;2.79]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	0.97	[0.44;2.12]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.37	[0.64;2.94]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.24	[0.70;2.20]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.44	[0.06;3.12]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	Alter (Jahre)	<65	1.07	[0.18;6.39]	Kein Nutzen oder Schaden
			65-74	1.06	[0.43;2.60]	Kein Nutzen oder Schaden
			75-84	1.66	[0.66;4.16]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	>=85	0.59	[0.13;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
North America			1.23	[0.22;6.76]	Kein Nutzen oder Schaden	
Asia Pacific			2.19	[0.24;19.58]	Kein Nutzen oder Schaden	
Rest of the World			1.62	[0.31;8.35]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose		Europe	1.07	[0.55;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	2.24	[0.74;6.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
eGFR an Baseline		>=7	0.91	[0.47;1.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
	mildly impaired	0.81	[0.35;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden		
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	1.49	[0.68;3.23]	Kein Nutzen oder Schaden		
	Nutzung von Statinen	Ja	1.09	[0.49;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nein		1.37	[0.63;2.94]	Kein Nutzen oder Schaden		
Leberfunktionsstörung	normal	1.32	[0.74;2.37]	Kein Nutzen oder Schaden		
	mild	0.44	[0.06;3.12]	Kein Nutzen oder Schaden		
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Renal impairment	Alter (Jahre)	75-84	0.50	[0.07;3.58]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Gleason-Score bei Diagnose	>=7	0.47	[0.07;3.38]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.52	[0.07;3.74]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	0.53	[0.07;3.77]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.04	[0.19;5.71]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Rash	Alter (Jahre)	<65	2.09	[0.22;20.07]	Kein Nutzen oder Schaden	
		65-74	2.06	[0.69;6.16]	Kein Nutzen oder Schaden	
		75-84	1.71	[0.63;4.68]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Geografische Region	North America	5.02	[0.63;40.26]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Asia Pacific	1.46	[0.39;5.51]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	Gleason-Score bei Diagnose eGFR an Baseline	Rest of the World	2.53	[0.28;22.64]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	1.74	[0.64;4.71]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=7	1.52	[0.74;3.12]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	3.18	[0.94;10.78]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.37	[0.53;3.54]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	2.19	[0.24;19.78]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	1.09	[0.40;2.95]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	3.37	[1.18;9.66]	Geringer Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.89	[0.93;3.83]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Rash	Alter (Jahre)	<65	2.09	[0.22;20.07]	Kein Nutzen oder Schaden
			65-74	2.06	[0.69;6.16]	Kein Nutzen oder Schaden
			75-84	1.49	[0.54;4.14]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	North America	5.02	[0.63;40.26]	Kein Nutzen oder Schaden
			Asia Pacific	1.46	[0.39;5.51]	Kein Nutzen oder Schaden
			Rest of the World	1.89	[0.20;18.15]	Kein Nutzen oder Schaden
Europe			1.62	[0.59;4.43]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose eGFR an Baseline		>=7	1.41	[0.68;2.91]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	2.80	[0.82;9.62]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.37	[0.53;3.54]	Kein Nutzen oder Schaden	
		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	2.19	[0.24;19.78]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nutzung von Statinen		Ja	0.99	[0.36;2.72]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	3.23	[1.12;9.27]	Geringer Schaden	
Leberfunktionsstörung		normal	1.77	[0.87;3.61]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Rash	Alter (Jahre)	75-84	1.08	[0.10;11.96]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Geografische Region	Europe	0.55	[0.03;8.84]	Kein Nutzen oder Schaden
	Gleason-Score bei Diagnose eGFR an Baseline	>=7	1.08	[0.10;11.95]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.59	[0.17;15.32]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Nein	1.06	[0.10;11.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.70	[0.18;16.30]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Dizziness	Alter (Jahre)	<65	0.90	[0.24;3.34]	Kein Nutzen oder Schaden	
		65-74	1.39	[0.54;3.58]	Kein Nutzen oder Schaden	
		75-84	1.25	[0.63;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Geografische Region	>=85	1.24	[0.24;6.41]	Kein Nutzen oder Schaden	
		North America	2.21	[0.72;6.78]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Asia Pacific	3.36	[0.40;27.90]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Dizziness	Gleason-Score bei Diagnose	Rest of the World	3.71	[0.45;30.85]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	0.80	[0.44;1.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	1.26	[0.51;3.11]	Kein Nutzen oder Schaden	
	eGFR an Baseline	>=7	1.29	[0.72;2.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.31	[0.63;2.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.27	[0.60;2.67]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.88	[0.25;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Ja	0.98	[0.44;2.15]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.39	[0.75;2.57]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	1.26	[0.75;2.11]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.92	[0.23;3.68]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	Alter (Jahre)	<65	0.90	[0.24;3.34]	Kein Nutzen oder Schaden
			65-74	1.39	[0.54;3.58]	Kein Nutzen oder Schaden
			75-84	1.25	[0.63;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	>=85	1.24	[0.24;6.41]	Kein Nutzen oder Schaden
			North America	2.21	[0.72;6.78]	Kein Nutzen oder Schaden
			Asia Pacific	3.36	[0.40;27.90]	Kein Nutzen oder Schaden
Gleason-Score bei Diagnose		Rest of the World	3.71	[0.45;30.85]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Europe	0.80	[0.44;1.45]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	1.26	[0.51;3.11]	Kein Nutzen oder Schaden	
eGFR an Baseline		>=7	1.29	[0.72;2.31]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.31	[0.63;2.75]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.27	[0.60;2.67]	Kein Nutzen oder Schaden	
Nutzung von Statinen		moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.88	[0.25;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Ja	0.98	[0.44;2.15]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	1.39	[0.75;2.57]	Kein Nutzen oder Schaden	
Leberfunktionsstörung		normal	1.26	[0.75;2.11]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mild	0.92	[0.23;3.68]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Dizziness	Alter (Jahre)	75-84	0.54	[0.03;8.63]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Geografische Region	Europe	1.06	[0.10;11.75]	Kein Nutzen oder Schaden
	eGFR an Baseline	mildly impaired	1.13	[0.10;12.50]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	normal	0.57	[0.04;9.17]	Kein Nutzen oder Schaden	
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Cerebral ischaemia	Alter (Jahre)	65-74	1.06	[0.27;4.12]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens	
	Geografische Region	75-84	0.78	[0.28;2.18]	Kein Nutzen oder Schaden	
		>=85	0.98	[0.09;10.80]	Kein Nutzen oder Schaden	
		North America	0.63	[0.09;4.48]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Rest of the World	0.64	[0.04;10.19]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Gleason-Score bei Diagnose	Europe	0.98	[0.40;2.43]	Kein Nutzen oder Schaden	
		<7	0.75	[0.20;2.81]	Kein Nutzen oder Schaden	
	eGFR an Baseline	>=7	1.28	[0.46;3.59]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.28	[0.25;6.62]	Kein Nutzen oder Schaden	
		mildly impaired	1.39	[0.44;4.37]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.40	[0.09;1.80]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Ja	3.08	[0.68;13.92]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Leberfunktionsstörung	Nein	0.50	[0.19;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden	
		normal	1.06	[0.48;2.36]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad <3: Cerebral ischaemia	Alter (Jahre)	mild	0.45	[0.03;7.14]	Kein Nutzen oder Schaden
75-84			0.54	[0.03;8.64]	Kein Nutzen oder Schaden	
Gleason-Score bei Diagnose		>=7	2.11	[0.24;18.85]	Kein Nutzen oder Schaden	
		eGFR an Baseline	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.58	[0.04;9.30]	Kein Nutzen oder Schaden
Nutzung von Statinen		Ja	0.59	[0.04;9.47]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Leberfunktionsstörung	normal	3.37	[0.41;28.00]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse mit CTCAE Grad >=3: Cerebral ischaemia		Alter (Jahre)	65-74	0.73	[0.17;3.04]	Kein Nutzen oder Schaden
		Geografische Region	75-84	0.82	[0.27;2.52]	Kein Nutzen oder Schaden
			North America	1.32	[0.12;14.58]	Kein Nutzen oder Schaden
			Rest of the World	0.64	[0.04;10.19]	Kein Nutzen oder Schaden
			Europe	0.76	[0.29;1.96]	Kein Nutzen oder Schaden
		Gleason-Score bei Diagnose	<7	0.45	[0.10;2.00]	Kein Nutzen oder Schaden
			>=7	1.20	[0.38;3.83]	Kein Nutzen oder Schaden
		eGFR an Baseline	normal	1.02	[0.19;5.59]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired		0.97	[0.29;3.23]	Kein Nutzen oder Schaden	
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage		0.35	[0.06;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden	
	Nutzung von Statinen	Ja	5.57	[0.71;43.55]	Kein Nutzen oder Schaden	
		Nein	0.24	[0.07;0.81]	Beträchtlicher Nutzen	
	Leberfunktionsstörung	normal	0.84	[0.35;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden	



Table 3.4 / 6: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse' Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
		mild	0.45	[0.03;7.14]	Kein Nutzen oder Schaden

\*: Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aesi\_sub.sas 24APR2020 14:12

End of table





**Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.47	[0.92;2.35]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.35	[0.83;2.18]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.69	[0.48;0.99]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.51	[0.94;2.43]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.43	[0.87;2.36]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.66	[0.46;0.96]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.66	[1.00;2.74]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.27	[0.79;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.72	[0.49;1.05]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Abdominal distension (10000060)	1.94	[0.64;5.86]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain (10000081)	1.14	[0.61;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain upper (10000087)	0.49	[0.24;1.00]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Accident (10000369)	1.87	[0.52;6.69]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Acute kidney injury (10069339)	0.71	[0.29;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Adrenal adenoma (10001323)	0.96	[0.35;2.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	1.02	[0.38;2.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anaemia (10002034)	1.31	[0.89;1.94]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Angina pectoris (10002383)	1.70	[0.55;5.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anxiety (10002855)	2.66	[0.58;12.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aortic arteriosclerosis (10065558)	1.27	[0.60;2.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arrhythmia (10003119)	2.03	[0.67;6.12]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arthralgia (10003239)	0.94	[0.68;1.29]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	1.81	[0.73;4.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	1.01	[0.61;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Atrial fibrillation (10003658)	1.18	[0.61;2.27]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Back pain (10003988)	0.92	[0.67;1.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	4.03	[0.92;17.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood creatinine increased (10005483)	1.01	[0.58;1.76]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bone pain (10006002)	0.81	[0.33;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bradycardia (10006093)	2.68	[0.59;12.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bronchitis (10006451)	1.10	[0.52;2.33]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cardiac failure (10007554)	1.30	[0.50;3.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cataract (10007739)	0.64	[0.26;1.54]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chest pain (10008479)	1.48	[0.66;3.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chills (10008531)	1.81	[0.50;6.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cholelithiasis (10008629)	2.15	[0.61;7.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic kidney disease (10064848)	1.24	[0.51;3.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	1.68	[0.61;4.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	0.92	[0.64;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Contusion (10050584)	2.45	[0.83;7.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Coronary artery disease (10011078)	6.25	[0.81;48.12]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cough (10011224)	1.17	[0.63;2.15]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cystitis (10011781)	0.69	[0.27;1.74]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.27	[0.70;2.28]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Depression (10012378)	1.23	[0.58;2.58]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diabetes mellitus (10012601)	0.74	[0.28;1.94]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	1.09	[0.75;1.57]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	1.24	[0.59;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.64	[0.92;2.96]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	1.05	[0.39;2.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry skin (10013786)	2.61	[0.57;11.92]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Dyspepsia (10013946)	0.96	[0.42;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspnoea (10013968)	0.91	[0.51;1.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dysuria (10013990)	0.49	[0.30;0.81]	Geringer Nutzen
PT: Emphysema (10014561)	1.40	[0.59;3.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fall (10016173)	1.09	[0.70;1.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fatigue (10016256)	1.46	[1.06;2.00]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gastrooesophageal reflux disease (10017885)	1.76	[0.64;4.80]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Groin pain (10018735)	0.75	[0.28;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	1.65	[0.74;3.66]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Haematuria (10018867)	0.87	[0.58;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.53	[0.91;2.58]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hepatic cyst (10019646)	0.98	[0.46;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.30	[0.83;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hydronephrosis (10020524)	0.73	[0.38;1.42]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperglycaemia (10020635)	1.18	[0.41;3.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperkalaemia (10020646)	0.96	[0.47;1.95]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	1.12	[0.77;1.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypokalaemia (10021015)	1.25	[0.44;3.56]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypotension (10021097)	1.00	[0.43;2.37]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza (10022000)	1.71	[0.87;3.37]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza like illness (10022004)	2.00	[0.66;6.04]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Inguinal hernia (10022016)	3.93	[0.89;17.28]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Insomnia (10022437)	1.38	[0.73;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Limb injury (10061225)	5.83	[0.75;45.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Lymphopenia (10025327)	1.07	[0.36;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Micturition urgency (10027566)	1.06	[0.36;3.11]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscle spasms (10028334)	2.76	[0.94;8.08]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscular weakness (10028372)	1.34	[0.52;3.46]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	1.51	[0.59;3.83]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	1.47	[0.83;2.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Myalgia (10028411)	1.52	[0.71;3.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nasopharyngitis (10028810)	1.06	[0.66;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.89	[0.59;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neck pain (10028836)	0.78	[0.32;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nephrolithiasis (10029148)	1.62	[0.73;3.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutropenia (10029354)	1.39	[0.61;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	3.17	[0.71;14.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nocturia (10029446)	1.16	[0.55;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Oedema peripheral (10030124)	1.47	[0.87;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Osteoarthritis (10031161)	1.43	[0.64;3.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pain in extremity (10033425)	1.63	[1.01;2.61]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pancreatic steatosis (10072787)	1.63	[0.59;4.51]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pelvic pain (10034263)	0.65	[0.32;1.33]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Peripheral arterial occlusive disease (10062585)	1.39	[0.64;3.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Peripheral swelling (10048959)	1.01	[0.45;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Platelet count decreased (10035528)	1.33	[0.42;4.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pneumonia (10035664)	1.39	[0.72;2.70]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pollakiuria (10036018)	1.34	[0.80;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Proteinuria (10037032)	1.00	[0.43;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pruritus (10037087)	0.65	[0.32;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pulmonary calcification (10051200)	1.76	[0.48;6.42]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pulmonary mass (10056342)	0.77	[0.29;2.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pyrexia (10037660)	1.54	[0.65;3.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rash (10037844)	1.84	[0.74;4.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Renal cyst (10038423)	1.35	[0.74;2.47]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Renal failure (10038435)	1.02	[0.38;2.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rib fracture (10039117)	0.96	[0.49;1.88]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Sciatica (10039674)	0.75	[0.28;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Toothache (10044055)	1.64	[0.53;5.07]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	1.46	[0.77;2.76]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary incontinence (10046543)	0.60	[0.31;1.15]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary retention (10046555)	0.58	[0.38;0.87]	Geringer Nutzen
PT: Urinary tract infection (10046571)	0.89	[0.60;1.33]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	0.81	[0.35;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urticaria (10046735)	3.07	[0.68;13.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vertigo (10047340)	0.48	[0.19;1.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vomiting (10047700)	0.82	[0.40;1.71]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight decreased (10047895)	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight increased (10047899)	1.13	[0.54;2.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: White blood cell count decreased (10047942)	1.78	[0.49;6.47]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	1.20	[0.88;1.66]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.43	[1.07;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	2.27	[0.65;7.97]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	0.76	[0.36;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Endocrine disorders (10014698)	2.70	[0.78;9.31]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Eye disorders (10015919)	0.62	[0.38;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	1.05	[0.88;1.26]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.37	[1.11;1.69]	Geringer Schaden
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	1.59	[0.95;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Immune system disorders (10021428)	0.84	[0.40;1.80]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.08	[0.89;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	1.65	[1.24;2.20]	Geringer Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.17	[0.91;1.49]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.14	[0.84;1.54]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.12	[0.93;1.35]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	0.98	[0.67;1.45]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.23	[0.96;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Product issues (10077536)	1.77	[0.49;6.45]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	1.23	[0.82;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.84	[0.70;1.01]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	0.77	[0.53;1.13]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	1.05	[0.80;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	1.21	[0.87;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	1.71	[0.63;4.63]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.25	[0.99;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayar: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Abdominal distension (10000060)	1.94	[0.64;5.86]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain (10000081)	1.14	[0.61;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain upper (10000087)	0.48	[0.24;0.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Accident (10000369)	1.87	[0.52;6.69]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Acute kidney injury (10069339)	0.71	[0.29;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	1.02	[0.38;2.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anaemia (10002034)	1.37	[0.91;2.08]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Angina pectoris (10002383)	1.70	[0.55;5.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anxiety (10002855)	2.66	[0.58;12.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arrhythmia (10003119)	2.03	[0.67;6.12]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arthralgia (10003239)	0.95	[0.68;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	1.81	[0.73;4.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	1.01	[0.60;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Atrial fibrillation (10003658)	1.34	[0.67;2.70]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Back pain (10003988)	0.96	[0.69;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	4.03	[0.92;17.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood creatinine increased (10005483)	0.99	[0.55;1.79]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bone pain (10006002)	0.92	[0.36;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bradycardia (10006093)	2.68	[0.59;12.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bronchitis (10006451)	1.04	[0.49;2.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cardiac failure (10007554)	1.30	[0.50;3.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cataract (10007739)	0.64	[0.26;1.54]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chest pain (10008479)	1.41	[0.62;3.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chills (10008531)	2.74	[0.60;12.53]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic kidney disease (10064848)	1.07	[0.40;2.86]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	1.52	[0.48;4.77]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	1.00	[0.68;1.46]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Contusion (10050584)	3.26	[0.96;11.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Coronary artery disease (10011078)	6.25	[0.81;48.12]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cough (10011224)	1.25	[0.67;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.23	[0.68;2.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Depression (10012378)	1.23	[0.58;2.58]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	1.11	[0.77;1.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	0.85	[0.33;2.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.76	[0.97;3.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	1.05	[0.39;2.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry skin (10013786)	2.61	[0.57;11.92]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspepsia (10013946)	0.89	[0.39;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspnoea (10013968)	1.01	[0.56;1.83]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dysuria (10013990)	0.46	[0.27;0.76]	Beträchtlicher Nutzen
PT: Emphysema (10014561)	3.43	[0.77;15.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fall (10016173)	1.09	[0.69;1.73]	Kein Nutzen oder Schaden





Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Fatigue (10016256)	1.48	[1.07;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	1.76	[0.64;4.80]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Groin pain (10018735)	0.75	[0.28;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	1.80	[0.78;4.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Haematuria (10018867)	0.93	[0.61;1.42]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.51	[0.88;2.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.28	[0.82;2.01]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hydronephrosis (10020524)	0.62	[0.31;1.23]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperglycaemia (10020635)	1.18	[0.41;3.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperkalaemia (10020646)	1.20	[0.55;2.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	1.19	[0.80;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypokalaemia (10021015)	1.25	[0.44;3.54]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypotension (10021097)	0.93	[0.39;2.22]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza (10022000)	1.82	[0.90;3.69]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza like illness (10022004)	1.86	[0.61;5.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Inguinal hernia (10022016)	3.01	[0.67;13.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Insomnia (10022437)	1.34	[0.70;2.55]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Limb injury (10061225)	5.83	[0.75;45.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Lymphopenia (10025327)	1.07	[0.36;3.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Micturition urgency (10027566)	1.06	[0.36;3.11]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscle spasms (10028334)	2.76	[0.94;8.08]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscular weakness (10028372)	1.34	[0.52;3.46]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	1.32	[0.51;3.39]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	1.76	[0.95;3.28]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Myalgia (10028411)	1.32	[0.61;2.87]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nasopharyngitis (10028810)	1.05	[0.65;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.89	[0.59;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neck pain (10028836)	0.89	[0.35;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nephrolithiasis (10029148)	1.59	[0.63;4.01]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutropenia (10029354)	1.87	[0.75;4.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	3.17	[0.71;14.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nocturia (10029446)	1.16	[0.55;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Oedema peripheral (10030124)	1.53	[0.89;2.61]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Osteoarthritis (10031161)	1.55	[0.66;3.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pain in extremity (10033425)	1.73	[1.06;2.82]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pelvic pain (10034263)	0.62	[0.29;1.30]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Peripheral swelling (10048959)	1.07	[0.46;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pneumonia (10035664)	1.52	[0.76;3.01]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pollakiuria (10036018)	1.29	[0.76;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Proteinuria (10037032)	1.00	[0.43;2.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pruritus (10037087)	0.65	[0.32;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pyrexia (10037660)	1.80	[0.72;4.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rash (10037844)	1.74	[0.70;4.37]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Renal failure (10038435)	0.93	[0.34;2.51]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rib fracture (10039117)	1.08	[0.53;2.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Sciatica (10039674)	0.75	[0.28;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Toothache (10044055)	1.35	[0.42;4.30]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	1.67	[0.85;3.30]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary incontinence (10046543)	0.61	[0.31;1.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary retention (10046555)	0.56	[0.37;0.85]	Geringer Nutzen
PT: Urinary tract infection (10046571)	0.95	[0.63;1.44]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	0.81	[0.35;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urticaria (10046735)	2.82	[0.62;12.87]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vertigo (10047340)	0.42	[0.17;1.08]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vomiting (10047700)	0.89	[0.42;1.90]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight decreased (10047895)	1.34	[0.80;2.24]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight increased (10047899)	1.20	[0.55;2.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: White blood cell count decreased (10047942)	1.78	[0.49;6.47]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	1.31	[0.93;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.60	[1.16;2.20]	Geringer Schaden
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	1.69	[0.46;6.16]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	0.71	[0.34;1.51]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Endocrine disorders (10014698)	5.71	[0.74;44.21]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Eye disorders (10015919)	0.54	[0.32;0.91]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	1.07	[0.89;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.44	[1.16;1.78]	Geringer Schaden
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	1.79	[0.94;3.42]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Immune system disorders (10021428)	1.16	[0.47;2.84]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.13	[0.93;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	1.71	[1.28;2.30]	Beträchtlicher Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.16	[0.90;1.49]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.17	[0.86;1.60]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.14	[0.94;1.38]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	1.20	[0.77;1.85]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.23	[0.95;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	1.25	[0.83;1.88]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.81	[0.67;0.98]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	0.77	[0.53;1.14]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	1.16	[0.87;1.55]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	1.17	[0.84;1.61]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	1.71	[0.63;4.63]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.29	[1.00;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Anaemia (10002034)	2.62	[0.57;11.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	1.96	[0.55;7.04]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	0.82	[0.33;2.00]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	0.95	[0.37;2.41]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.42	[0.55;3.67]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	0.67	[0.32;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.71	[0.55;5.30]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	0.96	[0.35;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fatigue (10016256)	1.58	[1.02;2.45]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	2.49	[0.85;7.33]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.67	[0.61;4.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.48	[0.85;2.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	2.07	[0.69;6.24]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.82	[0.45;1.50]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC:

General disorders and administration site conditions (10018065) ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	2.54	[0.86;7.48]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.88	[0.62;5.72]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	0.83	[0.57;1.21]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.49	[1.02;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.91	[0.98;3.74]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.68	[0.76;3.75]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.49	[0.77;2.90]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.39	[0.76;2.54]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	1.17	[0.48;2.88]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	2.01	[0.88;4.63]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	2.75	[0.60;12.55]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	2.08	[1.03;4.18]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.82	[1.13;2.93]	Geringer Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19



Table 3.4 / 7: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	0.71	[0.32;1.61]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	3.41	[0.77;15.14]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	0.97	[0.41;2.28]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	0.48	[0.19;1.17]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Exakter Wert des 95 %-KI der Ratio für den Endpunkt 'Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)' ist [1.11222;1.692897].

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut.sas 24APR2020 15:19

End of table



**Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.45	[0.91;2.32]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.34	[0.82;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.66	[0.46;0.96]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.49	[0.93;2.41]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.42	[0.86;2.35]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.64	[0.44;0.93]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51





Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.62	[0.98;2.68]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.27	[0.79;2.04]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.69	[0.48;1.01]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Abdominal distension (10000060)	2.04	[0.67;6.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain (10000081)	1.19	[0.64;2.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain upper (10000087)	0.50	[0.24;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Accident (10000369)	2.11	[0.58;7.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Acute kidney injury (10069339)	0.67	[0.27;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Adrenal adenoma (10001323)	0.95	[0.35;2.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	0.98	[0.37;2.61]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anaemia (10002034)	1.34	[0.90;2.00]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Angina pectoris (10002383)	1.64	[0.53;5.04]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anxiety (10002855)	2.81	[0.61;12.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aortic arteriosclerosis (10065558)	1.33	[0.63;2.81]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arrhythmia (10003119)	1.93	[0.64;5.82]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arthralgia (10003239)	0.96	[0.69;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	1.80	[0.72;4.48]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	1.07	[0.64;1.79]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Atrial fibrillation (10003658)	1.20	[0.62;2.31]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Back pain (10003988)	0.93	[0.68;1.27]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	3.86	[0.88;16.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood creatinine increased (10005483)	0.96	[0.55;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bone pain (10006002)	0.79	[0.32;1.93]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bradycardia (10006093)	2.66	[0.58;12.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bronchitis (10006451)	1.13	[0.53;2.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cardiac failure (10007554)	1.26	[0.49;3.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cataract (10007739)	0.64	[0.27;1.55]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chest pain (10008479)	1.48	[0.66;3.32]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chills (10008531)	2.01	[0.55;7.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cholelithiasis (10008629)	2.09	[0.59;7.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic kidney disease (10064848)	1.19	[0.49;2.89]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	1.77	[0.64;4.88]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	0.93	[0.64;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Contusion (10050584)	2.43	[0.82;7.14]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Coronary artery disease (10011078)	6.07	[0.79;46.75]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cough (10011224)	1.19	[0.64;2.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cystitis (10011781)	0.68	[0.27;1.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.33	[0.74;2.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Depression (10012378)	1.25	[0.59;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diabetes mellitus (10012601)	0.75	[0.28;1.97]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	1.10	[0.76;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	1.28	[0.61;2.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.69	[0.94;3.04]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	1.05	[0.39;2.83]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry skin (10013786)	2.67	[0.58;12.25]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Dyspepsia (10013946)	0.96	[0.42;2.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspnoea (10013968)	0.90	[0.51;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dysuria (10013990)	0.48	[0.29;0.78]	Beträchtlicher Nutzen
PT: Emphysema (10014561)	1.41	[0.59;3.39]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fall (10016173)	1.08	[0.69;1.70]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fatigue (10016256)	1.47	[1.07;2.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	1.73	[0.63;4.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Groin pain (10018735)	0.78	[0.30;2.07]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	1.71	[0.77;3.79]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Haematuria (10018867)	0.89	[0.59;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.55	[0.92;2.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hepatic cyst (10019646)	0.98	[0.46;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.29	[0.82;2.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hydronephrosis (10020524)	0.72	[0.37;1.39]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperglycaemia (10020635)	1.14	[0.40;3.29]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperkalaemia (10020646)	0.93	[0.45;1.89]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	1.13	[0.77;1.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypokalaemia (10021015)	1.19	[0.42;3.39]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypotension (10021097)	1.01	[0.43;2.38]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza (10022000)	1.71	[0.87;3.37]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza like illness (10022004)	1.98	[0.66;5.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Inguinal hernia (10022016)	4.03	[0.92;17.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Insomnia (10022437)	1.36	[0.72;2.59]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Limb injury (10061225)	6.19	[0.80;48.23]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Lymphopenia (10025327)	1.01	[0.34;2.95]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Micturition urgency (10027566)	1.05	[0.36;3.10]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscle spasms (10028334)	2.68	[0.92;7.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscular weakness (10028372)	1.63	[0.62;4.23]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	1.52	[0.60;3.88]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	1.50	[0.84;2.66]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Myalgia (10028411)	1.68	[0.78;3.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nasopharyngitis (10028810)	1.08	[0.68;1.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.90	[0.60;1.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neck pain (10028836)	0.81	[0.33;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nephrolithiasis (10029148)	1.61	[0.72;3.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutropenia (10029354)	1.33	[0.59;3.01]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	3.27	[0.73;14.71]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nocturia (10029446)	1.17	[0.55;2.48]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Oedema peripheral (10030124)	1.51	[0.89;2.56]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Osteoarthritis (10031161)	1.41	[0.62;3.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pain in extremity (10033425)	1.65	[1.03;2.65]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pancreatic steatosis (10072787)	1.73	[0.63;4.77]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pelvic pain (10034263)	0.64	[0.32;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Peripheral arterial occlusive disease (10062585)	1.43	[0.66;3.11]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Peripheral swelling (10048959)	0.98	[0.44;2.20]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Platelet count decreased (10035528)	1.55	[0.48;5.02]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pneumonia (10035664)	1.40	[0.72;2.71]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pollakiuria (10036018)	1.34	[0.80;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Proteinuria (10037032)	0.96	[0.41;2.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pruritus (10037087)	0.65	[0.32;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pulmonary calcification (10051200)	1.78	[0.49;6.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pulmonary mass (10056342)	0.80	[0.30;2.11]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pyrexia (10037660)	1.66	[0.70;3.94]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rash (10037844)	1.90	[0.76;4.76]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Renal cyst (10038423)	1.36	[0.74;2.49]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Renal failure (10038435)	0.99	[0.37;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rib fracture (10039117)	0.97	[0.50;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Sciatica (10039674)	0.75	[0.28;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Toothache (10044055)	1.85	[0.59;5.78]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	1.45	[0.77;2.75]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary incontinence (10046543)	0.62	[0.32;1.20]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary retention (10046555)	0.57	[0.38;0.87]	Geringer Nutzen
PT: Urinary tract infection (10046571)	0.89	[0.59;1.33]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	0.80	[0.34;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urticaria (10046735)	3.04	[0.67;13.74]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vertigo (10047340)	0.48	[0.19;1.18]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vomiting (10047700)	0.83	[0.40;1.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight decreased (10047895)	1.18	[0.73;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight increased (10047899)	1.14	[0.54;2.42]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: White blood cell count decreased (10047942)	1.97	[0.53;7.22]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	1.21	[0.88;1.67]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.42	[1.06;1.90]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	2.28	[0.65;8.02]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	0.75	[0.36;1.57]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Endocrine disorders (10014698)	2.64	[0.76;9.12]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Eye disorders (10015919)	0.62	[0.37;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	1.07	[0.89;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.40	[1.14;1.74]	Geringer Schaden
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	1.59	[0.95;2.65]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Immune system disorders (10021428)	0.84	[0.39;1.80]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.09	[0.89;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	1.68	[1.27;2.24]	Beträchtlicher Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.16	[0.91;1.48]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.13	[0.83;1.53]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.16	[0.96;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	0.98	[0.67;1.44]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.26	[0.97;1.62]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Product issues (10077536)	1.67	[0.46;6.06]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	1.24	[0.82;1.85]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.84	[0.70;1.01]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	0.77	[0.53;1.12]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	1.06	[0.81;1.39]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	1.22	[0.88;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	1.70	[0.62;4.62]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.25	[0.98;1.59]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Abdominal distension (10000060)	2.04	[0.67;6.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain (10000081)	1.19	[0.64;2.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Abdominal pain upper (10000087)	0.50	[0.24;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Accident (10000369)	2.11	[0.58;7.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Acute kidney injury (10069339)	0.67	[0.27;1.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Alanine aminotransferase increased (10001551)	0.98	[0.37;2.61]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anaemia (10002034)	1.42	[0.93;2.16]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Angina pectoris (10002383)	1.64	[0.53;5.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Anxiety (10002855)	2.81	[0.61;12.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arrhythmia (10003119)	1.93	[0.64;5.82]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Arthralgia (10003239)	0.97	[0.70;1.35]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	1.80	[0.72;4.48]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	1.07	[0.63;1.82]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Atrial fibrillation (10003658)	1.34	[0.67;2.70]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Back pain (10003988)	0.97	[0.70;1.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood bilirubin increased (10005364)	3.86	[0.88;16.91]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Blood creatinine increased (10005483)	0.94	[0.52;1.69]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bone pain (10006002)	0.90	[0.35;2.29]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bradycardia (10006093)	2.66	[0.58;12.13]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Bronchitis (10006451)	1.07	[0.50;2.29]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cardiac failure (10007554)	1.26	[0.49;3.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cataract (10007739)	0.64	[0.27;1.55]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chest pain (10008479)	1.41	[0.62;3.19]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chills (10008531)	3.06	[0.67;14.04]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic kidney disease (10064848)	1.03	[0.39;2.75]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Chronic obstructive pulmonary disease (10009033)	1.62	[0.51;5.11]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	1.00	[0.68;1.46]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Contusion (10050584)	3.22	[0.95;10.88]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Coronary artery disease (10011078)	6.07	[0.79;46.75]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Cough (10011224)	1.27	[0.68;2.39]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.30	[0.72;2.35]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Depression (10012378)	1.25	[0.59;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	1.13	[0.77;1.64]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diverticulum intestinal (10013559)	0.87	[0.34;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.81	[0.99;3.31]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	1.05	[0.39;2.83]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry skin (10013786)	2.67	[0.58;12.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspepsia (10013946)	0.90	[0.39;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dyspnoea (10013968)	1.01	[0.56;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dysuria (10013990)	0.44	[0.27;0.73]	Beträchtlicher Nutzen
PT: Emphysema (10014561)	3.40	[0.77;15.09]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fall (10016173)	1.08	[0.68;1.72]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Fatigue (10016256)	1.49	[1.08;2.06]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gastroesophageal reflux disease (10017885)	1.73	[0.63;4.73]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Groin pain (10018735)	0.78	[0.30;2.07]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	1.87	[0.81;4.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Haematuria (10018867)	0.94	[0.62;1.44]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.53	[0.89;2.63]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.27	[0.80;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hydronephrosis (10020524)	0.61	[0.31;1.21]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperglycaemia (10020635)	1.14	[0.40;3.29]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hyperkalaemia (10020646)	1.15	[0.52;2.53]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	1.20	[0.80;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypokalaemia (10021015)	1.19	[0.42;3.38]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypotension (10021097)	0.94	[0.39;2.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza (10022000)	1.83	[0.90;3.71]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Influenza like illness (10022004)	1.85	[0.61;5.62]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Inguinal hernia (10022016)	3.09	[0.68;13.93]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Insomnia (10022437)	1.32	[0.69;2.52]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Limb injury (10061225)	6.19	[0.80;48.23]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Lymphopenia (10025327)	1.01	[0.34;2.95]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Micturition urgency (10027566)	1.05	[0.36;3.10]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscle spasms (10028334)	2.68	[0.92;7.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Muscular weakness (10028372)	1.63	[0.62;4.23]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal chest pain (10050819)	1.34	[0.52;3.47]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Musculoskeletal pain (10028391)	1.80	[0.97;3.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Myalgia (10028411)	1.46	[0.67;3.20]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nasopharyngitis (10028810)	1.08	[0.67;1.74]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.90	[0.60;1.36]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neck pain (10028836)	0.93	[0.36;2.37]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nephrolithiasis (10029148)	1.59	[0.63;4.01]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutropenia (10029354)	1.80	[0.73;4.47]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Neutrophil count decreased (10029366)	3.27	[0.73;14.71]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nocturia (10029446)	1.17	[0.55;2.48]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Oedema peripheral (10030124)	1.57	[0.91;2.68]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Osteoarthritis (10031161)	1.52	[0.65;3.60]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pain in extremity (10033425)	1.75	[1.07;2.87]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pelvic pain (10034263)	0.61	[0.29;1.28]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Peripheral swelling (10048959)	1.04	[0.44;2.42]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pneumonia (10035664)	1.53	[0.77;3.03]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pollakiuria (10036018)	1.29	[0.76;2.17]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Proteinuria (10037032)	0.96	[0.41;2.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pruritus (10037087)	0.65	[0.32;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Pyrexia (10037660)	1.94	[0.77;4.86]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rash (10037844)	1.80	[0.72;4.52]	Kein Nutzen oder Schaden



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Renal failure (10038435)	0.90	[0.33;2.43]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Rib fracture (10039117)	1.09	[0.54;2.24]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Sciatica (10039674)	0.75	[0.28;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Toothache (10044055)	1.55	[0.48;4.98]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Upper respiratory tract infection (10046306)	1.64	[0.83;3.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary incontinence (10046543)	0.63	[0.32;1.24]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary retention (10046555)	0.56	[0.37;0.85]	Geringer Nutzen
PT: Urinary tract infection (10046571)	0.95	[0.63;1.44]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urinary tract obstruction (10061574)	0.79	[0.34;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Urticaria (10046735)	2.78	[0.61;12.72]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vertigo (10047340)	0.42	[0.17;1.07]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Vomiting (10047700)	0.91	[0.43;1.92]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight decreased (10047895)	1.34	[0.80;2.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Weight increased (10047899)	1.20	[0.55;2.64]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: White blood cell count decreased (10047942)	1.97	[0.53;7.22]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51





Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	1.32	[0.93;1.87]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.59	[1.15;2.18]	Geringer Schaden
SOC: Congenital, familial and genetic disorders (10010331)	1.71	[0.47;6.23]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Ear and labyrinth disorders (10013993)	0.70	[0.33;1.48]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Endocrine disorders (10014698)	5.59	[0.72;43.31]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Eye disorders (10015919)	0.54	[0.32;0.91]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	1.09	[0.90;1.31]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.47	[1.19;1.83]	Geringer Schaden
SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)	1.83	[0.96;3.51]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Immune system disorders (10021428)	1.16	[0.47;2.85]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Infections and infestations (10021881)	1.14	[0.93;1.39]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)	1.75	[1.30;2.35]	Beträchtlicher Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.15	[0.89;1.48]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.17	[0.86;1.60]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.17	[0.97;1.42]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	1.17	[0.76;1.82]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.25	[0.97;1.62]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Psychiatric disorders (10037175)	1.26	[0.83;1.90]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	0.81	[0.67;0.98]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	0.78	[0.53;1.14]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	1.17	[0.88;1.57]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	1.17	[0.85;1.63]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Surgical and medical procedures (10042613)	1.70	[0.62;4.62]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.28	[0.99;1.66]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
PT: Anaemia (10002034)	2.73	[0.59;12.58]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)	2.01	[0.56;7.26]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Asthenia (10003549)	0.85	[0.34;2.10]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Constipation (10010774)	0.98	[0.39;2.50]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Decreased appetite (10061428)	1.64	[0.63;4.25]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Diarrhoea (10012735)	0.67	[0.32;1.40]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dizziness (10013573)	1.72	[0.55;5.34]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Dry mouth (10013781)	0.95	[0.34;2.61]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Fatigue (10016256)	1.64	[1.05;2.55]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Gynaecomastia (10018800)	2.57	[0.87;7.57]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Headache (10019211)	1.66	[0.60;4.58]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hot flush (10060800)	1.45	[0.83;2.54]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Hypertension (10020772)	2.01	[0.67;6.05]	Kein Nutzen oder Schaden
PT: Nausea (10028813)	0.83	[0.45;1.52]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)	2.51	[0.85;7.41]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Cardiac disorders (10007541)	1.75	[0.58;5.34]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Gastrointestinal disorders (10017947)	0.84	[0.57;1.22]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	1.55	[1.06;2.27]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Investigations (10022891)	1.97	[1.01;3.86]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)	1.82	[0.82;4.08]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (10028395)	1.58	[0.81;3.07]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	1.40	[0.77;2.56]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Renal and urinary disorders (10038359)	1.22	[0.49;2.99]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)	2.02	[0.88;4.65]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (10038738)	2.84	[0.62;13.03]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (10040785)	2.21	[1.10;4.46]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Vascular disorders (10047065)	1.81	[1.12;2.93]	Geringer Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51



Table 3.4 / 8: Nutzen der stratifizierten 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden Ereignis das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate)

	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
SOC: Cardiac disorders (10007541)	0.69	[0.31;1.57]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: General disorders and administration site conditions (10018065)	3.40	[0.77;15.14]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (10029104)	0.95	[0.40;2.24]	Kein Nutzen oder Schaden
SOC: Nervous system disorders (10029205)	0.46	[0.19;1.13]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_strat\_aecut.sas 24APR2020 16:51

End of table



**Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set)**

Endpunkt: Zeit bis zum ersten SUE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Cardiac disorders (10007541)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	2.46	[1.27;4.77]	Beträchtlicher Schaden
	Nein	0.83	[0.42;1.64]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Cardiac disorders (10007541)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	2.64	[1.33;5.26]	Beträchtlicher Schaden
	Nein	0.83	[0.42;1.64]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Geografische Region	North America	0.38	[0.16;0.93]	Kein Nutzen oder Schaden
	Asia Pacific	6.78	[0.88;52.11]	Kein Nutzen oder Schaden
	Rest of the World	0.94	[0.38;2.30]	Kein Nutzen oder Schaden
	Europe	1.41	[0.94;2.09]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Alter (Jahre)	<65	2.35	[0.76;7.20]	Kein Nutzen oder Schaden
	65-74	1.02	[0.63;1.66]	Kein Nutzen oder Schaden
	75-84	1.40	[0.87;2.28]	Kein Nutzen oder Schaden
	>=85	0.37	[0.15;0.89]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Renal and urinary disorders (10038359)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Leberfunktionsstörung	normal	0.89	[0.74;1.08]	Kein Nutzen oder Schaden
	mild	0.36	[0.18;0.71]	Beträchtlicher Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Acute kidney injury (10069339)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	2.33	[0.50;10.99]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gleason-Score bei Diagnose	>=7	4.65	[1.08;20.03]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Back pain (10003988)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Alter (Jahre)	<65	3.83	[1.31;11.19]	Beträchtlicher Schaden
	65-74	0.60	[0.39;0.93]	Kein Nutzen oder Schaden
	75-84	1.02	[0.58;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Dyspnoea (10013968)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.41	[0.18;0.96]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nein	1.95	[0.79;4.80]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Headache (10019211)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.84	[0.79;4.28]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	2.13	[0.93;4.89]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Hydronephrosis (10020524)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.06	[0.01;0.50]	Beträchtlicher Nutzen
	Nein	1.66	[0.67;4.13]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Influenza like illness (10022004)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gleason-Score bei Diagnose	>=7	6.63	[0.87;50.65]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Nasopharyngitis (10028810)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.79	[0.85;3.76]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	0.98	[0.48;1.99]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Oedema peripheral (10030124)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.81	[0.38;1.70]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nein	2.61	[1.16;5.87]	Geringer Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten UE das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Urinary tract infection (10046571)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	2.06	[0.99;4.29]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	0.47	[0.26;0.87]	Geringer Nutzen
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.70	[0.26;1.89]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Blood and lymphatic system disorders (10005329)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Geografische Region	North America	0.40	[0.15;1.03]	Kein Nutzen oder Schaden
	Asia Pacific	6.78	[0.88;52.11]	Kein Nutzen oder Schaden
	Rest of the World	1.30	[0.49;3.47]	Kein Nutzen oder Schaden
	Europe	1.45	[0.95;2.24]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Hepatobiliary disorders (10019805)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Leberfunktionsstörung	normal	2.56	[1.19;5.51]	Geringer Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Immune system disorders (10021428)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	6.32	[0.82;48.64]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Infections and infestations (10021881)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.50	[1.07;2.09]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	1.07	[0.79;1.43]	Kein Nutzen oder Schaden
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.66	[0.40;1.08]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Injury, poisoning and procedural complications (10022117)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	2.74	[1.64;4.57]	Beträchtlicher Schaden
	Nein	1.31	[0.91;1.88]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Metabolism and nutrition disorders (10027433)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Alter (Jahre)	<65	2.12	[0.68;6.59]	Kein Nutzen oder Schaden
	65-74	1.15	[0.69;1.91]	Kein Nutzen oder Schaden
	75-84	1.37	[0.85;2.23]	Kein Nutzen oder Schaden
	>=85	0.35	[0.14;0.89]	Geringer Nutzen

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Reproductive system and breast disorders (10038604)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.44	[0.77;2.72]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	0.53	[0.30;0.96]	Kein Nutzen oder Schaden
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.35	[0.11;1.06]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Acute kidney injury (10069339)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	2.33	[0.50;10.99]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Aspartate aminotransferase increased (10003481)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gleason-Score bei Diagnose	>=7	4.65	[1.08;20.03]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Back pain (10003988)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Alter (Jahre)	<65	4.84	[1.43;16.35]	Beträchtlicher Schaden
	65-74	0.65	[0.41;1.01]	Kein Nutzen oder Schaden
	75-84	0.99	[0.55;1.78]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Diverticulum intestinal (10013559)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Nein	0.33	[0.09;1.19]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Dyspnoea (10013968)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.49	[0.20;1.18]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nein	1.95	[0.79;4.80]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Headache (10019211)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.96	[0.80;4.84]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	2.02	[0.88;4.66]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02





Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Hydronephrosis (10020524)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.06	[0.01;0.50]	Beträchtlicher Nutzen
	Nein	1.38	[0.55;3.51]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Influenza like illness (10022004)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Gleason-Score bei Diagnose	>=7	6.63	[0.87;50.65]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Nasopharyngitis (10028810)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	1.93	[0.88;4.21]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	0.93	[0.45;1.90]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Oedema peripheral (10030124)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	0.83	[0.38;1.81]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nein	2.61	[1.16;5.87]	Geringer Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Osteoarthritis (10031161)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Nutzung von Statinen	Ja	7.62	[1.00;58.28]	Kein Nutzen oder Schaden
	Nein	0.64	[0.22;1.84]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.  
 Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA PT Ebene erfüllt (Monate) - PT: Urinary tract infection (10046571)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	2.26	[1.05;4.88]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	0.52	[0.28;0.97]	Kein Nutzen oder Schaden
	moderately impaired, severely impaired and renal end stage	0.70	[0.26;1.89]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02



Table 3.4 / 9: Nutzen der 'Unerwünschte Ereignisse, die die Cutoff-Kriterien erfüllen Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt und Subgruppe (full analysis set) (cont.)

Endpunkt: Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten UE (TRAE) das die Cutoff-Kriterien auf MedDRA SOC Ebene erfüllt (Monate) - SOC: Nervous system disorders (10029205)

Subgruppe	Subgruppen- kategorie	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
eGFR an Baseline	normal	2.31	[0.87;6.14]	Kein Nutzen oder Schaden
	mildly impaired	1.94	[0.64;5.91]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_aecut\_sub.sas 24APR2020 17:02

End of table



**Table 3.4 / 10: Nutzen der 'Elektrokardiogramm Time-to-Event-Analyse' nach Endpunkt (full analysis set)**

Endpunkt	Hazard Ratio	95 %-KI	Umfang des Nutzens oder Schadens
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >450 msec (Monate)	1.04	[0.90;1.21]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcB-Verlängerung >500 msec (Monate)	1.21	[0.71;2.05]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >450 msec (Monate)	1.10	[0.92;1.32]	Kein Nutzen oder Schaden
Zeit bis zur ersten Post-Baseline QTcF-Verlängerung >500 msec (Monate)	1.62	[0.72;3.62]	Kein Nutzen oder Schaden

Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.

Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod\_query26/pgms/t\_ecg.sas 24APR2020 18:14

End of table